NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos, métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, usos y métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, mediante la administración de los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención pueden inhibir las cinasas inducidas por sales (cinasas 'SIK', conforme a sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas cinasas pertenecen a una gran familia

de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia diversidad de procesos de transducción de señales celulares. En particular, se ha demostrado que son reguladores clave en las funciones celulares, que incluyen, por ejemplo, la proliferación, el metabolismo y la apoptosis. En consecuencia, el control defectuoso de la fosforilación de proteínas que conduce a la señalización no controlada está involucrado en una cantidad de enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, alergias, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trastornos del SNC y angiogénesis.

En individuos sanos, la inflamación es autolimitada, y la resolución es controlada por la liberación de citocinas y mediadores antiinflamatorios, tales como la interleucina-10 (IL-10), producida por células 'supresoras' o 'reguladoras', que se producen como parte de un ciclo de retroalimentación negativa.

De hecho, en el proceso normal de inflamación en el organismo, una respuesta proinflamatoria inicial es seguida de una respuesta pro-resolución, que desactiva la inflamación después de que se ha resuelto el ataque, lo que lleva a la reducción de citocinas proinflamatorias tales como TNFα e IL-12, junto con mayores niveles de citocinas antiinflamatorias tales como IL-10 y el TGF-β, lo que produce la generación de un así llamado entorno tolerogénico.

Las proteínas cinasas activadas por adenosina monofosfato (AMPK, conforme a sus siglas en inglés) pertenecen a la familia de las proteínas cinasas, que comprenden cinasas inducibles por sales (SIK, conforme a sus siglas en inglés), una familia de serina/treonina cinasas ampliamente expresadas en el organismo e involucradas, en particular, en la homeostasis de la energía celular. Se han identificado tres isoformas de SIK, denominadas SIK1 (también denominada cinasas de tipo SNFI (SNF1LK, conforme a sus siglas en inglés) o cinasas de tipo Snfl miocárdicas (MSK, conforme a sus siglas en inglés)), SIK2 (SNF1LK2 o KIAA0781) y SIK3 (KIAA0999) (Katoh *et al.* 2004).

Las SIK desempeñan una cantidad de roles en diferentes tipos de células. Se ha hallado que fosforilan una cantidad de sustratos, que incluyen las proteínas coactivadoras de la transcripción que responden a CREB (CRTC, conforme a sus siglas en inglés) y las proteínas de histona desacetilasa (HDAC, conforme a sus siglas en inglés), de modo de regular la transcripción de una cantidad de genes diferentes. Uno de los roles de la señalización de CRTC se relaciona con el control del fenotipo de los macrófagos, en particular, la polarización de los macrófagos a través de la fosforilación de CRTC3, medida por la disminución de la secreción de citocina proinflamatoria IL-12 y la secreción concomitante de citocina IL-10 de pro-resolución (Clark *et al.* 2012; Ozanne *et al.* 2015).

Se ha demostrado recientemente que SIK1 está involucrada en la sensibilidad del músculo esquelético en ratones obesos, y puede ser un objetivo interesante para prevenir la diabetes tipo II (Nixon *et al.* 2016), y la nefropatía diabética (Yu *et al.* 2013).

La regulación de ALK5 por SIK1 (Yu *et al.* 2013) y la identificación del gen *SIK2* como un locus de riesgo para la colangitis esclerosante primaria (Liu *et al.* 2013) sugieren un rol para las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

Se ha identificado recientemente que SIK2 y SIK3 desempeñan un rol en la inflamación a través de la secreción de altos niveles de citocinas antiinflamatorias, en particular, interleucina-10 (IL-10), y niveles muy bajos de citocinas proinflamatorias tales como TNFα (Darling *et al.* 2017).

Un rol para SIK2 en la diferenciación de linfocitos T cooperadores (Th)1 se ha descrito recientemente mediante la regulación de la señalización de IFNγ e IL-12, lo que sugiere que SIK2 puede ser un objetivo interesante para las enfermedades inflamatorias (Yao *et al.* 2013).

Recientemente, también se ha demostrado que, como PTH, los inhibidores de SIK de molécula pequeña causan una disminución de la fosforilación y un aumento de la translocación nuclear de HDAC4/5 y CRTC2. El tratamiento con el inhibidor de SIK de molécula pequeña YKL-05-099 incrementó la formación ósea y la masa ósea en ratones (Wein *et al.* 2016),

lo que confirma la relevancia de la inhibición de SIK en el tratamiento de las enfermedades del recambio óseo.

Además, se demostró que la inhibición de SIK2 después de la privación de oxígeno-glucosa aumenta la supervivencia neuronal (Sasaki *et al.* 2011) o promueve la melanogénesis en células de melanoma (Kumagai *et al.* 2011). En este contexto, dado que se necesitan estrategias terapéuticas para modular la respuesta celular al estrés, tal como durante la isquemia y la pos-reperfusión de tejido, en la fase crónica de la remodelación cardíaca, en la diabetes y las afecciones neurodegenerativas, la rápida activación o degradación de las proteínas SIK, luego de múltiples tipos de estrés, las convierte en objetivos interesantes en enfermedades inflamatorias, cardíacas o metabólicas y trastornos neurodegenerativos. La inhibición de SIK también podría tener aplicación en cosmetología o enfermedades relacionadas con la pigmentación, para inducir la melanogénesis.

La regulación de ALK5 por SIK1 (Yu *et al.* 2013) y la identificación del gen *SIK2* como un locus de riesgo para la colangitis esclerosante primaria (Liu *et al.* 2013) sugieren un rol de las proteínas SIK en las enfermedades fibróticas.

Además de la función central en la homeostasis de la energía celular, las proteínas SIK también se han implicado en la regulación del ciclo celular. La mayor expresión de SIK2 se correlacionó significativamente con una mala sobrevida en

pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado (Ashour Ahmed *et al.* 2010); aún más, la expresión de SIK3 se elevó en el cáncer de ovario, particularmente, en el subtipo seroso y en etapas posteriores (Charoenfuprasert *et al.* al. 2011). Por lo tanto, la inhibición de SIK puede ser útil en el tratamiento del cáncer.

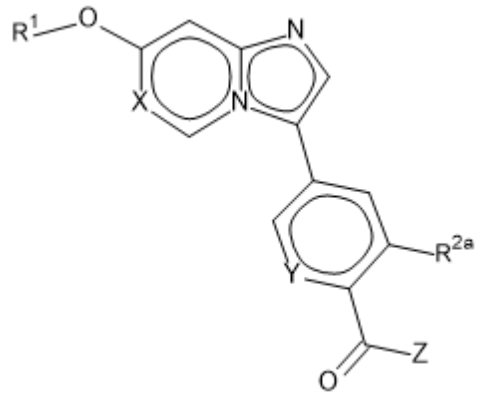
A pesar de los grandes avances en las últimas dos décadas en los tratamientos de pacientes afectados por trastornos autoinmunitarios sobre la base de anticuerpos dirigidos a citocinas proinflamatorias, como anti-TNFα, una proporción significativa de pacientes no responde a estas terapias o experimenta graves eventos adversos, tales como infecciones oportunistas. Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de estas enfermedades, y se requieren nuevos agentes para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se sustenta en la identificación de nuevos compuestos y su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago,

enfermedades que implican el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL 23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, y más particularmente, inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, mediante la administración de los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen una Fórmula I:



I

donde,

X es N o CH;

Y es N o CR^{2b};

Z es

- $-NHR^{3a}$,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros *N*-ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}, o
- $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo de 5-6 miembros fusionado que comprende uno o dos enlaces dobles;

R^1 es

- alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4,
- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5,
- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o puenteado policíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)– alcoxi de C_{1-4}, o
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

R^{2a} y R^{2b} son seleccionados de manera independiente de

- halo,
- alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}, y

- $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{3a} es

- alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN, o
- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –OH;

R^{3b} se selecciona de H, cicloalquilo de C_{3-7} y alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN;

cada R^4 es seleccionado de manera independiente de

- halo,
- –OH,
- –CN,
- fenilo,
- –C(=O)OH,
- –O–C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- $-O-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados
  - –OH,
  - alcoxi de C_{1-4},
  - heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}, o

- $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$,
- heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionados a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4},
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4}o cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o puenteado policíclico de 4–11 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de

N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10},

- $-NR^{11a}R^{11b}$,
- $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, y
- $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^5 se selecciona de

- halo,
- $-CN$, y
- $-NR^{13a}R^{13b}$;

cada R^{6a} y R^{6b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{10} se selecciona de

- $-OH$,
- fenilo,
- $=NH$,
- halo,
- oxo,
- $-CN$,
- $-C(=O)H$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-C(=O)OH$,
- $-NR^{14a}R^{14b}$,
- alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-CN$, $-OH$,

–C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4},

- cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S,
- –C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- $–S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}, y
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-6};

cada R^{11a}, R^{11b} es seleccionado de manera independiente de

- H,
- fenilo,
- alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-4},
- –C(=O)–alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

cada R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}, R^{9b}, R^{12a}, R^{12b} R^{13a}, y R^{13b} se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona de manera independiente de H, alquilo de C_{1-4} y $-S(=O)_2-$alquilo de C_{1-4}; y

cada R^{15} se selecciona de manera independiente de –OH, –CN y alquilo de C_{1-4}opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades relacionadas con deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas a la hipersecreción de IL–6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL–12 y/o IL–23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

Además, también se ha demostrado inesperadamente que los compuestos de la invención exhiben potencia contra SIK, particularmente SIK1, SIK2 y/o SIK3, más en particular, SIK2 y/o SIK3, lo que puede lograr una terapia tolerogénica (es decir, la reducción de citocinas proinflamatorias tales como TNFα e IL–12, junto con mayores niveles de citocinas

antiinflamatorias tales como IL-10 y TGF-β).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente ingredientes terapéuticamente activos adicionales adecuados para usarse en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal.

Aún más, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, son farmacéuticamente aceptables como se preparan y se usan.

En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método para tratar a un mamífero, en particular, seres humanos, que padecen una afección seleccionada de aquellas enumeradas en el presente documento, y en particular. enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplante, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, donde tal método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica o de los compuestos de la invención como se describe en el presente documento.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado, para usarse en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades

autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio del cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que implican el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas a la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, donde los protocolos sintéticos representativos y las vías se describen más adelante en este documento.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la descripción detallada que sigue.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 se refiere al Ejemplo 4.2 y muestra la evolución de la puntuación clínica en el modelo de ratón CIA para el vehículo (diamantes rellenos), Enbrel® (cuadrados

rellenos), Comp. 88 dosificado a 10 mg/kg b.i.d. (cruces), Comp. 88 dosificado a 30 mg/kg b.i.d. (triángulos) y Comp. 88 dosificado a 60 mg/kg b.i.d. (asteriscos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que cuando se describe en el presente documento, cualquiera de los restos definidos a continuación puede estar sustituido con una diversidad de sustituyentes, y que se pretende que las definiciones respectivas incluyan tales restos sustituidos dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término ‘sustituido’ debe definirse como se establece a continuación. Debe entenderse además que los términos ‘grupos’ y ‘radicales’ pueden considerarse intercambiables cuando se usan en este documento.

Los artículos 'un' y 'una, uno' pueden usarse en este

documento para referirse a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, 'un análogo' significa un análogo o más de un análogo.

'Alquilo' significa hidrocarburo alifático recto o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos particulares alquilo tienen 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los grupos particulares alquilo son metilo ($-CH_3$), etilo ($-CH_2-CH_3$), *n*-propilo ($-CH_2-CH_2-CH_3$), isopropilo ($-CH(CH_3)_2$), *n*-butilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), *terc*-butilo ($-C(CH_3)_3$), *sec*-butilo ($-CH(CH_3)-CH_2CH_3$), isobutilo ($-CH_2-CH(CH_3)_2$), *n*-pentilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), *n*-hexilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), y 1,2-dimetilbutilo ($-CHCH_3)-C(CH_3)H_2-CH_2-CH_3$). Los grupos particulares alquilo tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Alquenilo' se refiere a grupos hidrocarburo olefínicamente (insaturados) monovalentes con el número de átomos de carbono especificado. El alquenilo particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o ramificada y tener por lo menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo ($-CH=CH_2$), n-propenilo ($CH_2CH=CH_2$), isopropenilo ($-C(CH_3)=CH_2$) y similares.

'Alquileno' se refiere a grupos radicales alqueno divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular, que tienen 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente 1 a 4 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), o $-CH(CH_3)-$ y similares.

'Alquinileno' se refiere a grupos radicales alquinos divalentes que tienen el número de átomos de carbono y el número de enlaces triples especificados, en particular, de 2 a 6 átomos de carbono, y más particularmente de 2 a 4 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ y $-C(CH_3)H-C\equiv CH-$.

'Alcoxi' se refiere al grupo O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene el número de átomos de carbono especificado. En particular, el término se refiere al grupo -O-alquilo de C_1-C_6. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Amino' se refiere al radical $-NH_2$.

'Arilo' se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. En particular, arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, con el número de átomos de anillo especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros de anillo. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo y naftilo.

'Cicloalquilo' se refiere a una estructura de anillo de hidrocarbilo no aromático, monocíclico, policíclico fusionado, policíclico puenteado o espirocíclico, con el número de átomos de anillo especificado. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 12 átomos de carbono, en particular de 3 a 10, y más particularmente de 3 a 7 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

'Ciano' se refiere al radical –CN.

'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

Como se usa en el presente documento, el término 'policíclico' se refiere a grupos químicos que presentan varios anillos cerrados de átomos. En particular, se refiere a grupos

que presentan dos, tres o cuatro anillos de átomos, más particularmente dos o tres anillos de átomos, más particularmente dos anillos de átomos.

'Hetero', cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Se puede aplicar hetero a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo, heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo, heteroarilo, y similares, que tienen de 1 a 4, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo.

'Heteroarilo' significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 9 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica fusionada formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados, o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno,

azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En particular, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos los sustituyentes de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, sin limitación, grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, sin limitación, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

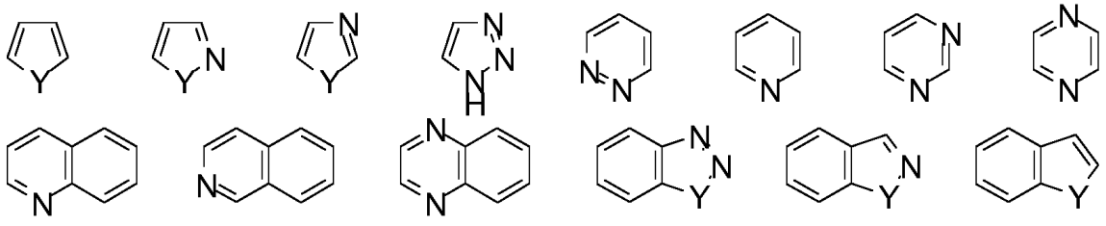
Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, sin limitación, imidazotiazolilo e imidazoimidazolilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado

con un anillo de cinco miembros incluyen, sin limitación, grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, sin limitación, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridinilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



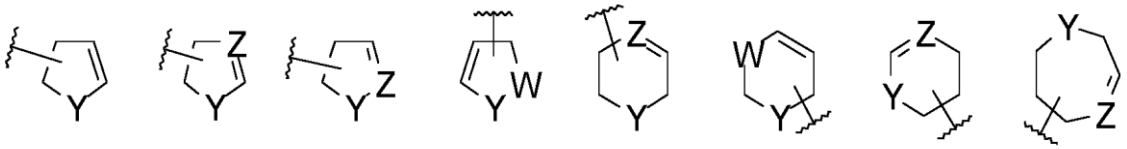
donde cada Y se selecciona de >C=O, NH, O y S.

'Heterocicloalquilo' significa una estructura de anillo completamente saturada no aromática, monocíclica,

policíclica fusionada, espirocíclica o policíclica puenteada, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. La estructura de anillo heterocicloalquilo puede tener de 4 a 12 miembros de anillo, en particular de 4 a 10 miembros de anillo y más particularmente de 4 a 7 miembros de anillo. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 1–pirrolidinilo, 2–pirrolidinilo y 3–pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 1–tetrahidrofuranilo, 2–tetrahidrofuranilo y 3–tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofenilo (por ejemplo, 1–tetrahidrotiofenilo, 2–tetrahidrotiofenilo y 3–tetrahidrotiofenilo), piperidinilo (por ejemplo, 1–piperidinilo, 2–piperidinilo, 3–piperidinilo y 4–piperidinilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 4–tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 4–tetrahidrotiopiranilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo.

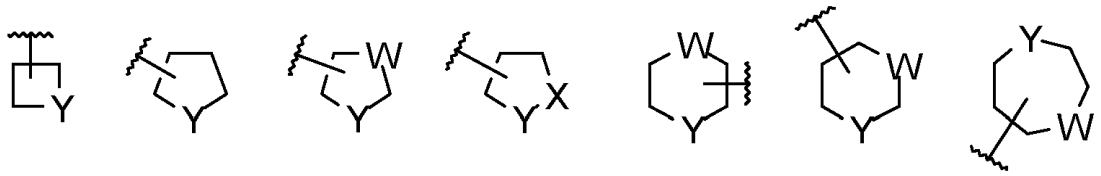
Como se usa en este documento, el término ‘heterocicloalquenilo’ significa un ‘heterocicloalquilo’, que

comprende por lo menos un doble enlace. Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquenilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



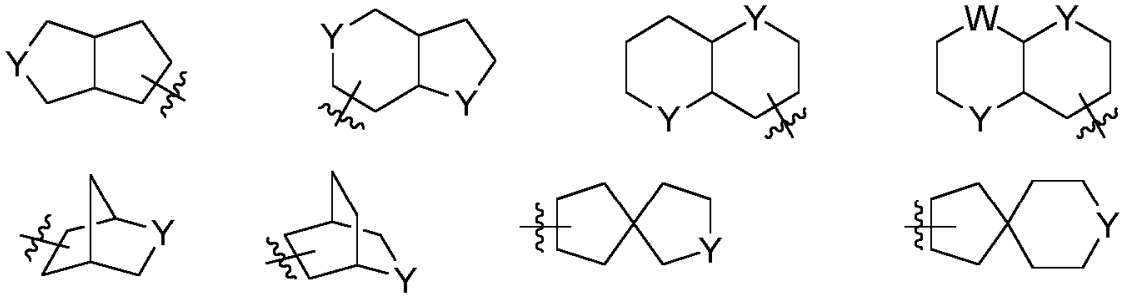
donde cada W se selecciona de CH_2, NH, O y S; cada Y se selecciona de NH, O, C(=O), SO_2, y S; y cada Z se selecciona de N o CH.

Ejemplos particulares de anillos monocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



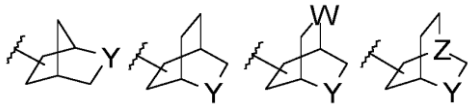
donde cada W e Y son seleccionados de manera independiente de $-CH_2-$, –NH–, –O– and –S–.

Ejemplos particulares de anillos bicíclicos fusionados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



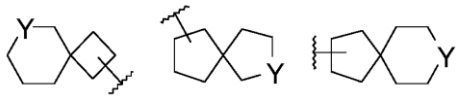
donde cada W e Y son seleccionados de manera independiente de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S–.

Ejemplos particulares de anillos bicíclicos puenteados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



donde cada W e Y son seleccionados de manera independiente de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S–.

Ejemplos particulares de anillos espirocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



donde cada Y se selecciona de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S–.

‘Hidroxilo’ se refiere al radical –OH.

‘Oxo’ se refiere al radical =O.

‘Sustituido’ se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados con el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

‘Sulfo’ o ‘ácido sulfónico’ se refiere a un radical tal como $-SO_3H$.

‘Tiol’ se refiere al grupo –SH.

Como se usa en el presente documento, el término ‘sustituido con uno o más’ se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En particular, se refiere a uno a tres sustituyentes. Más particularmente, se refiere a uno o dos sustituyentes. Más particularmente, se refiere a un

sustituyente.

El experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable y químicamente factible, o bien aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente viable y estable.

'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o que puede ser aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que esté listado en la Farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida, para usarse en animales, y más particularmente, en humanos.

'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o

formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico, ácido benzoico o, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico o, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, aquellas de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos

orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término 'catión farmacéuticamente aceptable' se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes están ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

Los 'profármacos' se refieren a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

'Solvato' se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, generalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, EtOH, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina, y pueden estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como

hidratos, e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' abarca tanto los solvatos aislables como en fase de solución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos

'Sujeto' incluye humanos. Los términos 'humano', 'paciente' y 'sujeto' se usan indistintamente en este documento.

'Cantidad efectiva/eficaz' se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La 'cantidad efectiva' puede variar según el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto por tratar.

'Prevenir' o 'prevención' se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno (es decir, hacer que por lo menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto a un agente causante de la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad, antes del inicio de la enfermedad.

El término 'profilaxis' se relaciona con la 'prevención', y se refiere a una medida o un procedimiento cuyo

propósito es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitativos de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes internados con riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente antipalúdico, como la cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde el paludismo es endémico. o donde el riesgo de contraer paludismo es alto.

'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, el alcance o la gravedad de por lo menos uno de sus síntomas clínicos). En otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a mejorar por lo menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra modalidad más, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una modalidad adicional, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a la ralentización de la progresión de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades inflamatorias' se refiere al grupo de afecciones

que incluyen artritis reumatoide, artrosis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, rinitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), estados de enfermedad impulsados por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de una cirugía de derivación o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen, por ejemplo, a la insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que involucran el cartílago, tales como aquellas de las articulaciones. En particular, el término se refiere a artritis reumatoide, artrosis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino. Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias del intestino.

Como se usa en este documento, el término 'enfermedades autoinflamatorias' se refiere al grupo de enfermedades que incluyen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, conforme a sus siglas en inglés), fiebre mediterránea familiar (FMF, conforme a sus siglas en inglés) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis

tumoral (TRAPS, conforme a sus siglas en inglés), Behçets, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA, conforme a sus siglas en inglés) o enfermedad de Still.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades autoinmunitarias' se refiere al grupo de enfermedades que incluyen enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluidas las afecciones tales como EPOC, asma (por ejemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por el polvo, asma infantil), en particular, asma crónica o asma inveterada (por ejemplo, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluye asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, enfermedades hepáticas autoinmunitarias (por ejemplo, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes sacarina tipo I y sus complicaciones asociadas, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmunitaria), dermatitis de contacto y demás dermatitis eccematosas, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. En particular, el término se refiere a la EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes sacarina tipo I y enfermedad

inflamatoria intestinal.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades proliferativas' se refiere a afecciones tales como el cáncer (por ejemplo, liomiosarcoma uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y crónica), mieloma múltiple, psoriasis, restenosis, esclerodermia o fibrosis. En particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

Como se usa en el presente documento, el término 'cáncer' se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en órganos del cuerpo, por ejemplo, sin limitación, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas, estómago o intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en el tejido adyacente y se disemina (hace metástasis) a órganos distantes, por ejemplo, a los huesos, el hígado, los pulmones o el cerebro. Como se usa en el presente documento, el término cáncer incluye tanto tipos de células tumorales metastásicas (por ejemplo, sin limitación, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y mastocitoma) como tipos de carcinoma tisular (tales como, sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico,

glioblastoma, cáncer primario de hígado, cáncer de ovario y liomiosarcoma uterino). En particular, el término 'cáncer' se refiere a leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoide atípico/rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringeoma, linfoma de células T cutáneas, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST, conforme a sus siglas en inglés), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de los islotes pancreáticos (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, tricoleucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células

no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer bucal, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno del hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial ovárico, tumor ovárico de células germinales, tumor de potencial maligno bajo ovárico, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer paratiroideo, cáncer peniano, cáncer faríngeo, tumores parenquimales pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de célula renal (riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar

y tumor de Wilms.

Como se usa en el presente documento, el término 'leucemia' se refiere a enfermedades neoplásicas de la sangre y los órganos que forman la sangre. Estas enfermedades pueden causar disfunción de la médula ósea y del sistema inmunitario, lo que hace que el hospedero sea altamente sensible a infecciones y sangrado. En particular, el término leucemia se refiere a la leucemia mieloide aguda (AML, conforme a sus siglas en inglés), la leucemia linfoblástica aguda (ALL, conforme a sus siglas en inglés) y la leucemia linfoblástica crónica (CLL, conforme a sus siglas en inglés).

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades fibróticas' se refiere a enfermedades caracterizadas por una cicatrización excesiva debido a la producción, deposición y contracción excesivas de la matriz extracelular, y que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno, y/o el aumento del reclutamiento de fibroblastos, e incluyen, sin limitación, fibrosis de órganos o tejidos individuales como corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, tejido musculoesquelético y tracto digestivo. En particular, el término 'enfermedades fibróticas' se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF, conforme a sus siglas en inglés); fibrosis quística, otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes

etiologías, que incluyen fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis por inducción ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfoangioliomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky–Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedades metabólicas por almacenamiento, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, conforme a sus siglas en inglés); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; nefropatía diabética, esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía IgA; hipertensión; síndrome de Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática tóxica/inducida por fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH, conforme a sus siglas en inglés); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infección; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmunitaria; cicatrización corneal; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis

cutánea; esclerodermia cutánea; esclerosis sistémica, fibrosis/lesión de la médula espinal; mielofibrosis; fibrosis musculoesquelética asociada con distrofia muscular de Duchenne (DMD), restenosis vascular; ateroesclerosis; arterioesclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, o linfocítica crónica. Más particularmente, el término 'enfermedades fibróticas' se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

Como se usa en el presente documento, el término 'rechazo de trasplante' se refiere al rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de rechazo de injerto contra hospedero.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades que implican el deterioro del recambio del cartílago' incluye afecciones tales como artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis

neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

Como se usa en el presente documento, el término 'malformaciones congénitas del cartílago' incluye afecciones tales como condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades que implican deterioro del recambio óseo' incluye afecciones tales como la osteoporosis (incluida la osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina, osteoporosis inducida por glucocorticoesteroides y osteoporosis juvenil), osteoporosis causada a través de trastornos neoplásicos de la médula ósea, osteopenia, deficiencia hormonal (deficiencia de vitamina D, hipogonadismo masculino y femenino), exceso de hormonas (hiperprolactinemia, exceso de glucocorticoides, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo), enfermedad de Paget, artrosis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6' incluye

afecciones tales como la enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23' incluye afecciones tales como lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

Como se usa en este documento, el término 'enfermedades respiratorias' se refiere a enfermedades que afectan los órganos que están implicados en la respiración, tales como nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. En particular, los ejemplos de enfermedades respiratorias incluyen asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de inicio infantil, asma de inicio adulto, asma variante de la tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, fibrosis quística e hipoxia.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades endocrinas y/o metabólicas' se refiere al grupo de afecciones que involucran la producción excesiva o insuficiente de ciertas hormonas por el organismo, mientras que los trastornos metabólicos afectan la capacidad del organismo para procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos endocrinos incluyen hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes sacarina, enfermedades de las glándulas suprarrenales (incluido el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison) y disfunción ovárica (incluido el síndrome del ovario poliquístico), entre otros. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU, conforme a sus siglas en inglés), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Un ejemplo particular de trastornos metabólicos es la obesidad y/o la diabetes tipo II.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades cardiovasculares' se refiere a enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos, o ambos. En particular, la enfermedad cardiovascular incluye arritmia

(auricular, ventricular o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión luego de la isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más particularmente, la enfermedad cardiovascular se refiere a la ateroesclerosis.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades dermatológicas' se refiere a un trastorno de la piel. En particular, los trastornos dermatológicos incluyen trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson o urticaria.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal' se refiere

a enfermedades causadas por la desregulación de los procesos que median la angiogénesis. En particular, la enfermedad asociada a la angiogénesis anormal se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética.

'Compuestos de la invención', y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de las Fórmulas como se describen en el presente documento, donde tal expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables, donde el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a los intermediarios, sean o no reivindicados en sí mismos, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Cuando se hace referencia a intervalos en este documento, por ejemplo, sin limitación, alquilo C_{1-8}, la cita de un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de tal intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácidas como en aquellas derivadas de ácidos, pero en la forma sensible al ácido, a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de los mamíferos

(Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por la reacción del ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por la reacción del compuesto ácido parental con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes de los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi) alquilo o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi) alquilo. Particularmente tales profármacos son los ésteres de alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido y (arilo de C_{6-10})-(alquilo de C_{1-4}) de los compuestos de la invención.

La presente descripción incluye todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento, ya sea en una forma (i) donde todos los átomos de un número atómico determinado tienen un número de masa (o mezcla de números de masa) que predomina en la naturaleza (referida aquí como la 'forma isotópica natural') o (ii) donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa diferente del número de masa de los átomos que predomina en la naturaleza (referido aquí como una 'forma isotópica variante

no natural'). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números de masa. El término 'forma isotópica variante no natural' también incluye modalidades en las que la proporción de un átomo de un número atómico dado que tiene un número de masa encontrado menos comúnmente en la naturaleza (referido aquí como un 'isótopo no común') se ha incrementado en relación con aquella que ocurre naturalmente, por ejemplo, al nivel de >20%, >50%, >75%, >90%, >95% o >99% en número de los átomos de tal número atómico (esta última modalidad se denomina 'forma variante enriquecida isotópicamente'). El término 'forma isotópica variante no natural' también incluye modalidades en las que la proporción de un isótopo no común se ha reducido en relación con aquella que ocurre naturalmente. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas serán típicamente formas variantes enriquecidas isotópicamente.

Una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener, por lo tanto, uno o más isótopos artificiales o no comunes, tales como deuterio (^{2}H o D), carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), flúor-18 (^{18}F) yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), en uno o más átomos, o puede contener una mayor

proporción de tales isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden, por ejemplo, usarse para estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^{2}H o D, pueden lograr ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo*, o requisitos de dosificación reducida, y por lo tanto, pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Además, pueden prepararse formas isotópicas variantes no naturales que incorporan isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, $^{15}0$ y ^{13}N, que serán útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET, conforme a sus siglas en inglés) para examinar la ocupación de receptor de sustrato.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan 'diaestereómeros', y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico, que se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada, que se designa como dextrogiratorio o levogiratorio (es decir, como isómeros (+) o (−), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una de sus mezclas. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina 'mezcla racémica'.

Los 'tautómeros' se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, las enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento o bien con un ácido o con una base. Otro ejemplo de tautomerismo son las aci y nitro formas de fenilnitrometano, que también se forman por tratamiento con

ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como sus mezclas.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la descripción y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como sus mezclas, racémicas o de otro tipo. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

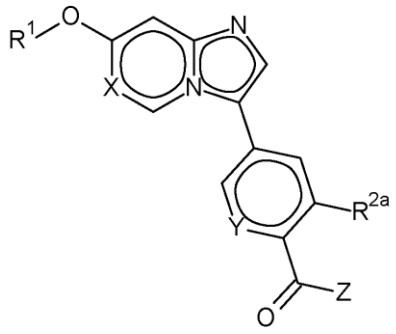
La presente invención se sustenta en la identificación de nuevos compuestos, y su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo,

enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal. En particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de SIK, más particularmente, inhibidores de SIK1, SIK2 y/o SIK3.

La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, mediante la administración de los compuestos de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la

invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen la Fórmula I:



I

donde,

X es N o CH;

Y es N o CR^{2b};

Z es

- $-NHR^{3a}$,
- heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}, o
- $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo de 5–6 miembros fusionado que comprende uno o dos enlaces dobles;

R^1 es

- alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4,

- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5,
- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o puentado policíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

R^{2a} y R^{2b} son seleccionados de manera independiente de

- halo,
- alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}, y
- $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{3a} es

- alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno

o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN, o

- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –OH;

R^{3b} se selecciona de H, cicloalquilo de C_{3-7} y alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN;

cada R^4 es seleccionado de manera independiente de

- halo,
- –OH,
- –CN,
- fenilo,
- –C(=O)OH,
- –O–C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- –O–S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados
  - –OH,
  - alcoxi de C_{1-4},
  - heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}, o
  - –$NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de

manera independiente de H y alquilo de C_{1-4},

- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$,

- heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionados a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4},

- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7},

- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o puenteado policíclico de 4–11 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10},

- $-NR^{11a}R^{11b}$,
- $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, y
- $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^5 se selecciona de

- halo,
- $-CN$, y
- $-NR^{13a}R^{13b}$;

cada R^{6a} y R^{6b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{10} se selecciona de

- $-OH$,
- fenilo
- $=NH$,
- halo,
- oxo,
- $-CN$,
- $-C(=O)H$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-C(=O)OH$,
- $-NR^{14a}R^{14b}$,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S,

- –C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- –S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4}, y
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-6};

cada R^{11a}, R^{11b} es seleccionado de manera independiente de

- H,
- fenilo,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-4},
- –C(=O)–alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

cada R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}, R^{9b}, R^{12a}, R^{12b} R^{13a}, y R^{13b} se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona de manera independiente de H, alquilo de C_{1-4} y –S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4}; y

cada R^{15} se selecciona de manera independiente de –OH, –CN y alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o

más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde:

Z es

- $-NHR^{3a}$, o
- $-NR^{3b}-$, donde el átomo N y R^{2a}junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquenilo fusionado de 5–6 miembros que comprende uno o dos enlaces dobles;

R^1 es

- alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4,
- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5,
- heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4}; o
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

R^{3a} es

- alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno

o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN, o

- cicloalquilo de C_{3-7};

cada R^4 es seleccionado de manera independiente de

- halo,
- –OH,
- –CN,
- fenilo,
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$,
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico o puenteado policíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y

S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10},

- $-NR^{11a}R^{11b}$, y
- $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{10} se selecciona de

- halo,
- oxo,
- $-CN$,
- $-C(=O)H$,
- $-NR^{14a}R^{14b}$,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4},
- $-S(=O)_2-$alquilo de C_{1-4}, y
- $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-6};

cada R^{11a}, R^{11b} es seleccionado de manera independiente de

- H,
- fenilo,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-OH$, $-CN$, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},

- –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S; y

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde X es N.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde X es CH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{2a} es halo. En una modalidad particular, R^{2a} es F, Cl, o Br. En una modalidad más particular, R^{2a} es F.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{2a} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2a} es $–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{2a} es alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2a} es $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2a} es $–O–CH_3$ o $–O–CH_2CH_3$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{2a} es $–O–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{2a} es alcoxi de C_{1-4} sustituido

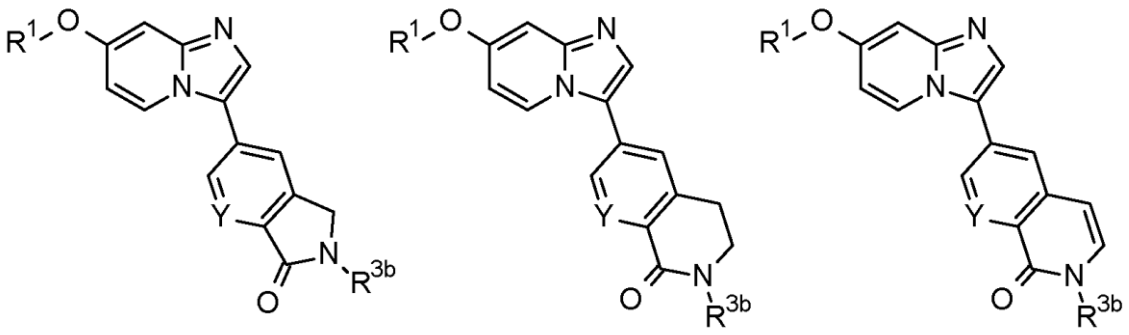
con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^{2a} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{2a} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^{2a} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^{2a} es $-O-CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo. En una modalidad más particular adicional, R^{2a} es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad de mayor preferencia, R^{2a} es $-O-CHF_2$ o $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{2a} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y R^{6a} y R^{6b} son

seleccionados de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6a} y R^{6b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{6a} y R^{6b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{6a} y R^{6b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo fusionado de 5–6 miembros que comprende uno o dos enlaces dobles, y R^{3b} es como se describe anteriormente. En una modalidad particular, Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman una 3-pirrolina, 1,2-dihidropiridina, o 1,2,3,6-tetrahidropiridina fusionada. En una modalidad más particular, Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman una 1,2,3,6-tetrahidropiridina fusionada.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, o IIc:



IIa IIb IIc

donde R^1, R^{3b}, e Y son como se describen anteriormente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde R^{3b} es H.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde R^{3b} es cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{3b} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En una modalidad más particular, R^{3b} es ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde R^{3b} es alquilo de C_{1-6}. En una modalidad particular, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{3b} es $-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde R^{3b} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN. En una modalidad particular, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente

seleccionados halo o –CN. En otra modalidad particular, R^{3b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En una modalidad más particular, R^{3b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F o –CN. En una modalidad de mayor preferencia, R^{3b} es $-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F. En una modalidad más particular, R^{3b} es $-CH_2$-CN. En una

modalidad más particular, R^{3b} es $-CH_2CF_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo. En una modalidad más particular, Z es azetidinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En una modalidad particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En otra modalidad particular, Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En una modalidad más particular, Z es azetidinilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de

manera independiente R^{15}. En una modalidad más particular, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En incluso otra modalidad particular, Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–liado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En una modalidad más particular adicional, Z es azetidinilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En una modalidad más particular adicional, Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente R^{15}. En una modalidad de mayor particularidad, Z es azetidinilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente R^{15}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}, y R^{15} es –OH, –CN, o alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{15} es –OH, –CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o

$-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{15} es –OH o –CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}, y R^{15} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En una modalidad particular, R^{15} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En otra modalidad particular, R^{15} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En aun otra modalidad particular, R^{15} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos F, Cl, Br, o –CN. En una modalidad más particular, R^{15} es $-CH_3$ sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En una modalidad más particular, R^{15} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{15} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{15} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de

manera independiente F, Cl, Br, o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{15} es $–CH_3$ sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{15} es $–CH_3$ sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, o –CN. En una modalidad de mayor particularidad, R^{15} es $–CH_3$ sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F o –CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es $–NHR^{3a}$, y R^{3a} es alquilo de C_{1-6}. En una modalidad particular, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–CH_2CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{3a} es $–CH_2CH_3$.

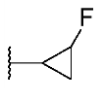
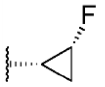
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es $–NHR^{3a}$, y R^{3a} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN. En una modalidad particular, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN. En otra modalidad particular, R^{3a} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3a} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos

independientemente seleccionados F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN. En una modalidad más particular, R^{3a} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, o –CN. En una modalidad más particular adicional, R^{3a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, o $–C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o –CN. En incluso otra modalidad particular, R^{3a} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F o –CN. En una modalidad de mayor preferencia, R^{3a} es $–CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F. En una modalidad más particular, R^{3a} es $–CH_2$-CN. En una modalidad más particular, R^{3a} es $–CH_2CF_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde R^{3a} es cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{3a} es ciclopropilo, ciclobutilo, o

ciclopentilo. En una modalidad más particular, R^{3a} es ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde Z es $-NHR^{3a}$ y R^{3a} es el - cicloalquilo de C_{3-7} sustituido por uno o más halo seleccionados independientemente o -OH. En una modalidad particular, R^{3a} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está sustituido por uno o más de un halo seleccionado de forma independiente o -OH. En otra modalidad particular, R^{3a} es - cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres halo seleccionados independientemente o -OH. En otra modalidad particular, R^{3a} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido por uno o más seleccionados independientemente F, Cl, o -OH. En una o más modalidades particulares, R^{3a} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es sustituido por uno, dos, o tres halo seleccionados independientemente o -OH. En otra modalidad más particular, R^{3a} es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido por uno, dos o tres seleccionados independientemente F, Cl o -OH. En otra modalidad más particular, R^{3a} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es sustituido por uno o más seleccionado independientemente de F, Cl, o -OH. En una modalidad más particular, R^{3a} es el ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, cada uno de los cuales es sustituido por uno, dos o tres F seleccionados independientemente, Cl, o -OH. En otra modalidad

más particular, R^{3a} es ciclopropilo, ciclolobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es sustituido por uno o más F o -OH. En otra modalidad más particular, R^{3a} es el cicloalquilo C_{3-7} sustituido por uno, dos o tres seleccionados independientemente F o -OH. En una modalidad más particular, R^{3a} es  una modalidad particular más, R^{3a} es  .

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es N.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es halo. En una modalidad particular, R^{2b} es F, Cl, o Br. En una modalidad más particular, R^{2b} es F.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2b} es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2b} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2b} es $-O-CH_3$ o $-O-CH_2CH_3$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{2b} es $-O-CH_3$.

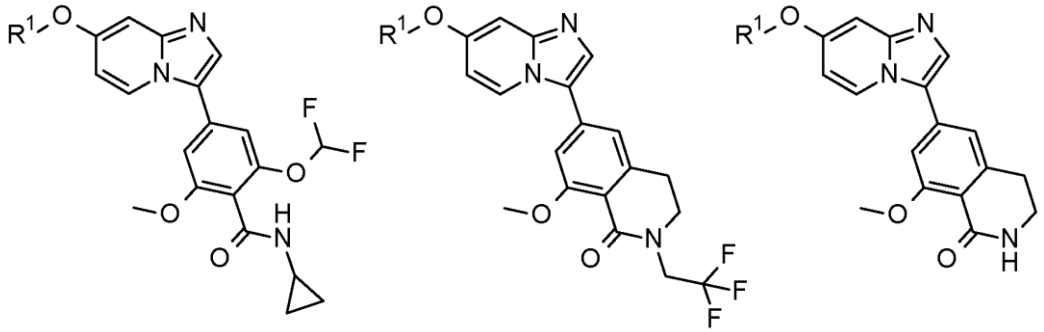
En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{2b} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{2b} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^{2b} es $-O-CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo. En una modalidad más particular adicional, R^{2b} es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad de mayor preferencia, R^{2b} es $-O-CHF_2$ o $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIc, donde Y es CR^{2b}, R^{2b} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y R^{6a} y R^{6b} son seleccionados de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6a} y R^{6b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{6a} y R^{6b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{6a} y R^{6b} son $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, o IIIc:



IIIa IIIb IIIc

donde R^1 es como se describe anteriormente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es alquilo de C_{1-8}. En una modalidad particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$,

$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$. En una modalidad más particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2C(CH_3)_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4. En una modalidad particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-$

$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4. En otra modalidad particular, R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^4. En una modalidad más particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4. En una modalidad más particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos

seleccionados de manera independiente R^4. En incluso otra modalidad particular, R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido con un grupo R^4. En una modalidad más particular adicional, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^4. En una modalidad más particular adicional, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^4. En una modalidad de mayor preferencia, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^4.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es fenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado. En una modalidad particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo. En una modalidad más particular, R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5. En una modalidad particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5. En otra modalidad particular, R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^5. En una modalidad más particular, R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5. En una

modalidad más particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^5. En incluso otra modalidad particular, R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado sustituido con un grupo R^5. En una modalidad más particular adicional, R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^5. En una modalidad más particular adicional, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^5. En una modalidad de mayor preferencia, R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^5.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico, o policíclico puenteado de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo. En una modalidad más particular, R^1 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIIc, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, o 6-tiaspiro[3.4]octanilo. En una modalidad más particular, R^1 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o 2-oxaspiro[3.3]heptanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIIc, donde R^1 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico, espirocíclico, o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4}

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1–oxaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxaspiro[3.3]heptanilo, 1–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tiaspiro[3.3]heptanilo, 2–tiaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxaspiro[3.4]octanilo, 2–oxaspiro[3.4]octanilo, 5–oxaspiro[3.4]octanilo, 6–oxaspiro[3.4]octanilo, 1–azaspiro[3.4]octanilo, 2–azaspiro[3.4]octanilo, 5–azaspiro[3.4]octanilo, 6–azaspiro[3.4]octanilo, 1–tiaspiro[3.4]octanilo, 2–tiaspiro[3.4]octanilo, 5–tiaspiro[3.4]octanilo, 6–tiaspiro[3.4]octanilo, 7–azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2–azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7–oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2–oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7–tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2–tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4–diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2–azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2–oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2–tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8–azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8–diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3–oxa–8–azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3–tia–8–azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8–oxabiciclo[3.2.1]octanilo, or 8–tiabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está

sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente –CN, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente –CN o $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados –CN, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-

tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, o $-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$. En una modalidad de mayor particularidad, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, o $-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIIc, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirocíclico de 4-8 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, o 6-tiaspiro[3.4]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-

azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, o 6-tiaspiro[3.4]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-

oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, o 6-tiaspiro[3.4]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres $-CH_3$. En una modalidad de mayor preferencia, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$.

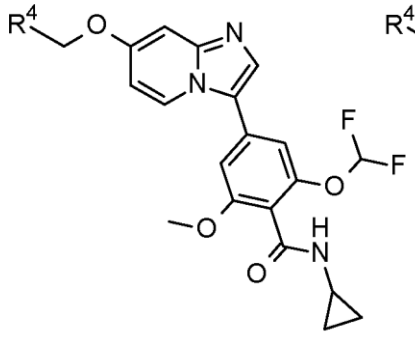
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIIc, donde R^1 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^1 es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad más particular, R^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad de mayor preferencia, R^1 es piridinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IIIc, donde R^5 es halo o -CN. En una modalidad particular, R^5 es F, Cl, Br, o -CN. En

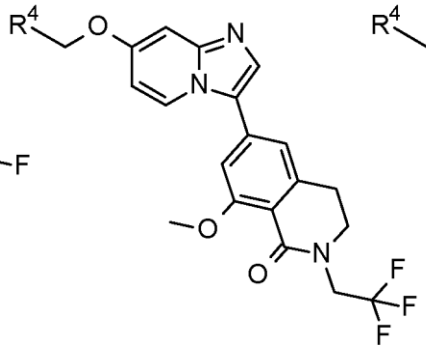
una modalidad más particular, R^5 es F o –CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IIIc, donde R^5 es $-NR^{13a}R^{13b}$, y cada R^{13a} y R^{13b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{13a} y R^{13b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{13a} y R^{13b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{13a} y R^{13b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{13a} y R^{13b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, cada R^{13a} y R^{13b} es independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^5 es $-NH-CH_3$.

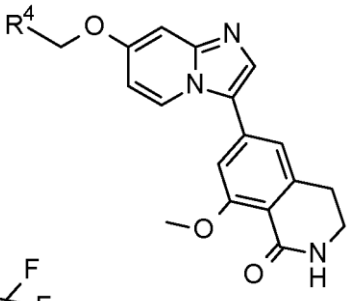
En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, o IVf:



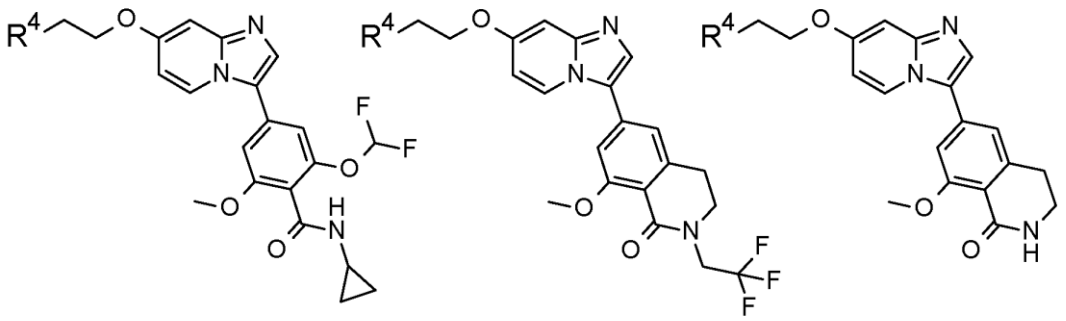
IVa



IVb



IVc



IVd IVe IVf

donde R^4 es como se describe anteriormente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es halo, –OH, –CN, fenilo, o –C(=O)OH. En una modalidad particular, R^4 es F, Cl, Br, –OH, –CN, fenilo, o –C(=O)OH. En una modalidad más particular, R^4 es F, –OH, –CN, fenilo, o –C(=O)OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es halo, –OH, –CN, o fenilo. En una modalidad particular, R^4 es F, Cl, Br, –OH, –CN, o fenilo. En una modalidad más particular, R^4 es F, –OH, –CN, o fenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es –O–C(=O)–alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es –O–C(=O)–CH_3, –O–C(=O)–CH_2CH_3, o –O–C(=O)–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es –O–C(=O)–CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es –O–

$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es –O–$S(=O)_2$–CH_3, –O–$S(=O)_2$–CH_2CH_3, o –O–$S(=O)_2$–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es –O–$S(=O)_2$–CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es –O–CH_3 o –O–CH_2CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con un heterocicloalquilo monocíclico de 4–8

miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad

particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con un azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$

sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad particular adicional, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con un piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad particular adicional, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grups $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad particular adicional, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En otra modalidad incluos más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$. En aún otra incluso modalidad más particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor particularidad, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, alcoxi de C_{1-}

$_4$, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$,$-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es

alcoxi de C_{1-4} sustituido con un –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$,

cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, –O–$CH(CH_3)_2$, –NH_2, –NH–CH_3, –NH–CH_2CH_3, –NH–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)$–CH_2CH_3, –$N(CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, o –$N(CH(CH_3)_2)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más –OH, –O–CH_3, o –$N(CH_3)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con un –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, –O–$CH(CH_3)_2$, –NH_2, –NH–CH_3, –NH–CH_2CH_3, –NH–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)$–CH_2CH_3, –$N(CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, o –$N(CH(CH_3)_2)_2$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno, dos, o tres –OH, –O–CH_3, o –$N(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad más particular, R^4 es –O–CH_2CH_3 sustituido con un –OH, alcoxi de C_{1-4}, o –$NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular adicional, R^4 es –O–CH_2CH_3 sustituido con uno, dos, o tres –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, –O–$CH(CH_3)_2$, –NH_2, –NH–CH_3, –NH–CH_2CH_3, –NH–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)$–CH_2CH_3, –$N(CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)$–$CH(CH_3)_2$, o –$N(CH(CH_3)_2)_2$. En incluso otra modalidad de más particularidad, R^4 es –O–CH_2CH_3 sustituido con uno o más –OH, –O–CH_3, o –$N(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad de más particularidad, R^4 es –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, o –O–$CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un –OH, –O–CH_3, –O–CH_2CH_3, –

$O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En incluso otra modalidad de más particularidad, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, o tres $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$. En otra modalidad de mayor particularidad, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$. En otra modalidad de mayor particularidad, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$. En incluso otra modalidad de más particularidad, R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o

más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$. En una modalidad particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$. En otra modalidad particular, R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, Cl, Br, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$ opcionalmente sustituido con un $-NR^{9a}R^{9b}$, $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con un $-NR^{9a}R^{9b}$, o $-CH(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido con un $-NR^{9a}R^{9b}$. En una modalidad más particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$. En una modalidad más particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o

más grupos independientemente seleccionados F, Cl, Br, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, –CH_2CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, o –$CH(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, –CH_2CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, o –$CH(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados F, –C(=O)–O–CH_3, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CH_3, o –CH_2–$NR^{9a}R^{9b}$. En una modalidad más particular adicional, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$, –$NR^{8a}R^{8b}$, –CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, –CH_2CH_3 opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$, o –$CH(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido con un –$NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente

seleccionados F, $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad particular, R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$. En incluso otra modalidad más particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$. En una modalidad de mayor preferencia, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F. En una modalidad más particular, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con $-NR^{8a}R^{8b}$, y R^{8a} y R^{8b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{8a} y R^{8b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{8a} y R^{8b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{8a} y R^{8b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$, y R^{9a} y R^{9b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{9a} y R^{9b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{9a} y R^{9b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{9a} y R^{9b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{9a} y R^{9b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está fusionado a un heteroarilo monocícilco de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En otra modalidad particular, R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N

fusionado a un pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina. En una modalidad más particular, R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está fusionado a un pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina. En una modalidad más particular, R^4 es 1H,2H,3H,4H–pirrolo[1,2–a]pirazinilo, 5H,6H,7H,8H–imidazo[1,2–a]pirazinilo, 5H,6H,7H,8H–[1,2,4]triazolo[1.5–a]pirazinilo, 5,6,7,8–tetrahidro–1,6–naftiridinilo, o 5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente alquilo de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionados a un pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está fusionado a un pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor particularidad, R^4 es piperidinilo fusionado a un imidazol sustituido con un $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En una

modalidad más particular, R^4 es tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En otra modalidad particular, R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R^4 es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad más particular, R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En incluso otra modalidad particular, R^4 es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad más particular, R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una modalidad de mayor preferencia, R^4 es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o

dos grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros monocíclico, espirocíclico o puenteado policíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-tia-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octanilo, 2-oxa-

6-azaspiro[3.4]octanilo, 2-tia-5-azaspiro[3.4]octanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-tia-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 1-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 6-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-9-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-9-azaspiro[4.5]decanilo, 7-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 9-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 9-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-

tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo,

8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo. En una modalidad más particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo, 2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico o puenteado policíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-

oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo. En una modalidad particular, R^4 es

azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros, monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En una modalidad particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxa–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 6–oxa–1–azaspiro[3.3]heptanilo, 6–tia–1–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–azaspiro[3.4]octanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.4]octanilo, 1–tia–6–azaspiro[3.4]octanilo, 2–azaspiro[3.4]octanilo, 2–oxa–5–azaspiro[3.4]octanilo, 2–oxa–6–azaspiro[3.4]octanilo, 2–tia–5–azaspiro[3.4]octanilo, 2–tia–6–azaspiro[3.4]octanilo, 5–azaspiro[3.4]octanilo, 6–azaspiro[3.4]octanilo, 1–oxa–6–azaspiro[3.5]nonanilo, 1–tia–

6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-tia-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 1-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 6-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-9-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-9-azaspiro[4.5]decanilo, 7-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 9-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 9-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-

oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está

sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En otra modalidad particular, R^4 es heterocicloalquilo de 4-11 miembros monocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente R^{10}. En una modalidad más particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, o 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En una modalidad más particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-tia-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octanilo, 2-oxa-

6-azaspiro[3.4]octanilo, 2-tia-5-azaspiro[3.4]octanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 1-tia-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-tia-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-tia-8-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-tia-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 1-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 1-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-7-azaspiro[4.5]decanilo, 2-tia-8-azaspiro[4.5]decanilo, 6-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-oxa-9-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 6-tia-9-azaspiro[4.5]decanilo, 7-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 7-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-1-azaspiro[4.5]decanilo, 8-tia-2-azaspiro[4.5]decanilo, 9-oxa-6-azaspiro[4.5]decanilo, 9-tia-6-azaspiro[4.5]decanilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-

azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-

azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente R^{10}.

En una modalidad de mayor particularidad, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, o 1–oxa–3,8–diazaspiro[4.5]decanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente R^{10}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En una modalidad particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo,

5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2–azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-

azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En otra modalidad particular, R^4 es heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente R^{10}. En una modalidad más particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}. En una modalidad más particular, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo,

2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados

independientemente R^{10}. En una modalidad de mayor particularidad, R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente R^{10}.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros, monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}, y R^{10} es como se describe anteriormente. En una modalidad particular, R^{10} es –OH, fenilo, =NH, halo, oxo, –CN, –C(=O)H, $-C(=O)NH_2$, –C(=O)OH, $-NR^{14a}R^{14b}$, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –CN, –OH, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–6 miembros monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}, o –C(=O)–alcoxi de C_{1-6} . En una modalidad más particular, R^{10} es –OH, fenilo, =NH, F, Cl, Br, oxo, –CN, –C(=O)H, $-C(=O)NH_2$, –C(=O)OH, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH(CH_3)$–

CN, $-C(CH_3)_2-CN$, $-CH(CH_3)-CH_2-CN$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CN$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH(CH_3)-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-CH(CH_3)-CH_2-OH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{10} es –OH, fenilo, =NH, F, oxo, –CN, $-C(=O)H$, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, oxetanilo, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico o policíclico

puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}, y R^{10} es como se define anteriormente. En una modalidad particular, R^{10} es halo, oxo, –CN, –C(=O)H, $-NR^{14a}R^{14b}$, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}, o –C(=O)–C_{1-6} alcoxi. En una modalidad más particular, R^{10} es F, Cl, Br, oxo, –CN, –C(=O)H, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$. En una modalidad más particular, R^{10} es F, oxo, –CN, –C(=O)H, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros, monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N,

O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}, R^{10} es $-NR^{14a}R^{14b}$, y R^{14a} y R^{14b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{14a} y R^{14b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} o $-S(=O)_2-$alquilo de C_{1-4}. En aún otra particular modalidad, R^{14a} y R^{14b} son de manera independiente alquilo de C_{1-4} o $-S(=O)_2-$alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-S(=O)_2-CH_3$. En una modalidad más particular, R^{14a} y R^{14b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-S(=O)_2-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico o puenteado policíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10}, R^{10} es $-NR^{14a}R^{14b}$, y R^{14a} y R^{14b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{14a} y R^{14b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{14a} y R^{14b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{14a} y R^{14b} son de manera independiente

$-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, y R^{11a} y R^{11b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{11a} es H. En otra modalidad particular, R^{11a} es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^{11a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CHF_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{11a} es $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es H o fenilo. En una modalidad de mayor preferencia, R^4 es $-NH_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH(CH_3)_2)_2$, o $-N(CH_3)-CH_2CHF_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos

independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11b} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}. En otra modalidad particular, R^{11b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{11b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, $–O–CH_3$, $–O–CH_2CH_3$, o $–O–CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{11b} es $–CH_3$, o $–CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido con un F, –OH, –CN, o $–O–CH_3$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{11b} es $–CH_2–CN$, $–CH_2CH_2–OH$, o $–CH_2CH_2–O–CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $–NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es cicloalquilo de C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{11b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R^{11b} es ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $–NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11b} es $–C(=O)–O–CH_3$, $–C(=O)–O–CH_2CH_3$, o $–C(=O)–O–CH(CH_3)_2$. En una

modalidad más particular, R^{11b} es $-C(=O)-O-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe anteriormente, y R^{11b} es $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe previamente, y R^{11b} es $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos halo independientemente seleccionados. En una modalidad particular, R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl, o Br. En una modalidad más particular, R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$ sustituido con uno, dos o tres F. En una modalidad más particular, R^{11b} es $-C(=O)-CHF_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$, R^{11a} es como se describe previamente, y R^{11b} es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S. En una modalidad particular, R^{11b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, furazanilo,

tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo. En una modalidad más particular, R^{11b} es piridinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad particular, R^4 es –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, o –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^4 es –C(=O)–O–CH_2CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I–IVf, donde R^4 es –C(=O)–$NR^{12a}R^{12b}$, y cada R^{12a} y R^{12b} son como se describen anteriormente. En una modalidad particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos H. En otra modalidad particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}. En incluso otra modalidad particular, R^{12a} y R^{12b} son ambos alquilo de C_{1-4}. En una modalidad más particular, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es –CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, cada R^{12a} y R^{12b} es de manera independiente –CH_3, –CH_2CH_3, o –$CH(CH_3)_2$. En una modalidad de mayor preferencia, R^{12a} y R^{12b} son –CH_3.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto se selecciona de:

N–ciclopropilo–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–(7–tetrahidropiran–4–iloxiimidazo[1,2–a]piridin–3–il)benzamida,

N–ciclopropilo–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–4–[7–

[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-[7-[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(4-metilopiperazin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-2-morfolino-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-2-morfolino-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(dimetiloamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metiloimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-

morfolinopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metil-2-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-acetamidoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-cianoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-ciano-2-mpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(etiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

8-metoxi-6-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-

trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-4-[7-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metilopirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-etilo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetilo)-6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2-etoxietoxi)-6-metoxi-benzamida,

metilo 1-[[3-[4-(ciclopropilocarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenilo]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]ciclopropanocarboxilato,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-norbornan-2-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(ciclopentilometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-(3,3-difluorociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-tetrahidropiran-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[2-(dimetiloamino)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetilopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-[6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2-il]acetonitrilo,

4-(7-benciloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(ciclohexilometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(ciclobutilometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-etoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(3,3-difluorociclobutilo)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-(4,4-difluorociclohexoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(diisopropiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[[(2R)-1-(2,2-difluoroetilo)pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilomorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etilo-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[(2-metilopirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(3-metiloimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

terc-butilo 2-[[3-[4-(ciclopropilocarbamoil)-3-

(difluorometoxi)-5-metoxi-fenilo]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]azetidina-1-carboxilato,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilooxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirimidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-(ciclopropilometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilociclopropilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1.4-dioxan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)-2-oxo-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metiloimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-amino-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-

(dimetiloamino)-2-metil-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(dietiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminociclobutilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(azetidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metiloimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[2-(azetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(morfolin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(3-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[1-(aminometilo)ciclobutilo]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(metiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-3-metil-butoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-

dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(4-metilomorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[2-(dietiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilosulfonil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

metilo 2-[[3-[4-(ciclopropilocarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenilo]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]piperidina-1-carboxilato,

4-[7-(2-aminobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(2S)-2-amino-4-metil-pentoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(2S)-2-amino-2-ciclohexilo-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-3-il-

etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidropiran-4-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-ciclopropilo-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-etoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

4-[7-[(1-acetil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-formil-3-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metiloamino)benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilo-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[[1-(2,2-difluoroetilo)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-(2,2-difluoroetilo)-8-(difluorometoxi)-6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

4-[7-(ciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-

(oxetan-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-metil-2-(metiloamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

N-ciclopropilo-2,6-bis(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(metoximetilo)morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-(7-benciloxiimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(metiloamino)ciclobutoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-

oxaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidrofuran-3-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

4-[7-(3-cianociclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metiloamino)-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

6-[7-[2-(dimetiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-(metiloamino)-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[(1-aminociclohexilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminooxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(1-aminociclopropilo)metoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etiloimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(1-aminociclobutilo)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropiloimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminotetrahidrofuran-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,6-dimetilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(3-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(trifluorometilo)morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(2,2,2-trifluoroetilo)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metilo(2-piridil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(*N*-metiloanilino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

8-metoxi-6-[7-[2-(metiloamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

terc-butilo 3-[[3-[4-(ciclopropilocarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenilo]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]-3-fluoro-azetidina-1-carboxilato,

terc-butilo 3-[[3-[4-(ciclopropilocarbamoil)-3-

(difluorometoxi)-5-metoxi-fenilo]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]-3-metil-azetidina-1-carboxilato,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-4,4-difluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[[(2R)-4-metilomorfolin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[[(2S)-4-metilomorfolin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-dimetilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,2-dimetilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-(2-ciclopropilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-

metoxi-benzamida,

2-ciclopropilo-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2.5-dimetilopirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilopirazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilopirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilomorfolin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetiloamino)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilopirazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[(5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3-fluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(2-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-

benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[2-[cianometilo(metilo)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(3-ciano-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetilo)-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetilo)-6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1,3-dimetiloazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)isoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-metoxi-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metilo(4-piridil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-ciclopropilo-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(piridazin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-2-oxo-oxazolidin-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-

3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-metilomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3S)-3-metilomorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3R)-3-metilomorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-[ciclopropilo(2,2-difluoroetilo)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-[2,2-difluoroetilo(metilo)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-4-[7-[2-[2,2-difluoroetilo(2-metoxietilo)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metilo(pirimidin-2-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metilo(pirimidin-4-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metilo(piridazin-4-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida,

6-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetilo)-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

terc-butilo 3-fluoro-3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]azetidina-1-

carboxilato,

terc-butilo 3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetilo]-3-metil-azetidina-1-carboxilato,

6-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[(3-fluoro-1-metil-azetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[(1,3-dimetiloazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida,

4-[7-(1-cianociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(3S)-3-metilomorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-

trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(3R)-3-metilomorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)piridina-2-carboxamida,

3-metoxi-5-[7-[(2-metilopirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)piridina-2-carboxamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

6-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

5-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)piridina-2-carboxamida,

3-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetilo)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona,

N-ciclopropilo-3-(difluorometoxi)-5-[7-(2-

morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida,

etil 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxiacetato,

4-[7-[[1-(cianometil)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[(1S,5R)-8-(2-cianoetil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

etil 2-[(1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]acetato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[3-(azetidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(4-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropil-3-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil acetato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(4-isopropilmorfolin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxiazetidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(2,6-dimetil-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[3-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-

il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,6-dimetil-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(1-isopropilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-

metoxi-benzamida,

4-[7-[3-(1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(1-piperidil)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-morfolinoetoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-[2-(dietilamino)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-metil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4.5-c]piridin-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3,4-

dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1.5-a]pirazin-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5.4-c]piridin-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[1-(cianometil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[1-(2-cianoetil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1-imino-1-oxo-1.4-tiazinan-4-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-isopropil-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-3-morfolino-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1Â»^{6}-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil metansulfonato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-

[[(3R)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-isopropil-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-

6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[3-(4,4-difluoro-3-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[3-(3,3-difluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[3-(3-ciano-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(4-metilsulfonil-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[(3S)-1-(2-cianoetil)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[(3S)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona,

2-[1-[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoil]-3-hidroxi-azetidin-3-il]acetonitrilo,

N-(cianometil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

1-[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoil]azetidina-3-carbonitrilo,

[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil]-[3-(difluorometil)-3-hidroxi-azetidin-1-il]metanona,

2-(difluorometoxi)-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-

3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-*N*-[(1S,2S)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato,

4-[7-(3-amino-2,2-difluoro-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2,2-difluoro-propil]carbamato de metilo,

ácido 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-piridilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(pirimidin-4-ilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-[(2,2-difluoroacetil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-hidroxi-1-isopropil-pirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R,4S)-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S,4R)-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)-2-hidroxi-propoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fenil-piperidina-4-carboxilato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-(4-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-metil-piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-hidroxi-piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-metil-piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-hidroxi-piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato,

etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-3-metil-azetidina-3-carboxilato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolino-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolino-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

(2S)-4-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]morfolina-2-carboxilato de metilo

(2S)-4-[2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil]morfolina-2-carboxilato de metil,

1-[2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo,

1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-

(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]azetidina-3-carboxilato de terc-butilo

1-[2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil]piperidina-3-carboxilato de etilo,

1-[2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil]azetidina-3-carboxilato de metilo,

1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]azetidina-3-carboxilato de terc-butilo,

1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]piperidina-3-carboxilato de etilo,

ácido 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxiacético, y

etil 2-[2-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-1-piperidil]acetato.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto se selecciona de:

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2,6-dimetoxi-4-[7-[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-2-morfolino-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-2-morfolino-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metil-2-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-acetamidoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-cianoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-

ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-ciano-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(etilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

8-metoxi-6-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-

trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-4-[7-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-etil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetil)-6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2-etoxietoxi)-6-metoxi-benzamida,

1-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]ciclopropanocarboxilato de metilo,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-norbornan-2-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(ciclopentilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(3,3-difluorociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-tetrahidropiran-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

2-[6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2-il]acetonitrilo,

4-(7-benciloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(ciclohexilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(ciclobutilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-etoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[(3,3-difluorociclopentil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(4,4-difluorociclohexoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(diisopropilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[[(2R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(3-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

terc-butil 2-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-

(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]azetidina-1-carboxilato,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirimidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1.4-dioxan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-amino-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)-2-metil-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-

(dietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminociclobutil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(azetidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[2-(azetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(morfolin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(3-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[[1-(aminometil)ciclobutil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(metilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-(2-aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-3-metil-butoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-

dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[2-(dietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilsulfonil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de metilo,

4-[7-(2-aminobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(2S)-2-amino-4-metil-pentoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(2S)-2-amino-2-ciclohexil-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-3-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidropiran-4-il-

etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-amino-2-ciclopropil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-(2-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-etoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

4-[7-[(1-acetil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-formil-3-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-

metilpirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metilamino)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[[1-(2,2-difluoroetil)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

4-[7-(ciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-metil-2-(metilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-ciclopropil-2,6-bis(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-(7-benciloxiimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(metilamino)ciclobutoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidrofuran-3-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida,

4-[7-(3-cianociclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metilamino)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-(metilamino)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[(1-aminociclohexil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminooxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(1-aminociclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(1-aminociclobutil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[(3-aminotetrahidrofuran-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(3-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(2-piridil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(*N*-metilanilino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

8-metoxi-6-[7-[2-(metilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-fluoro-azetidina-1-carboxilato,

terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-4,4-difluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-ciclopropil-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2.5-dimetilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilmorfolin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilpirazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-

[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3-fluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(2-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

4-[7-[2-[cianometil(metil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

4-[7-[2-(3-ciano-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetil)-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetil)-6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-metoxi-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(4-piridil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-ciclopropil-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-

morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(piridazin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-2-oxo-oxazolidin-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-[ciclopropil(2,2-difluoroetil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-[2,2-difluoroetil(metil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-4-[7-[2-[2,2-difluoroetil(2-metoxietil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(pirimidin-2-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(pirimidin-4-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(piridazin-4-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-

morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

6-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

terc-butil 3-fluoro-3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]azetidina-1-carboxilato,

terc-butil 3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato,

6-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-

a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[(3-fluoro-1-metil-azetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-[(1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida,

4-[7-(1-cianociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

8-metoxi-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

6-[7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

8-metoxi-6-[7-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida,

3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida,

3-metoxi-5-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida,

4-[7-(1-ciano-1-metil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

6-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona,

5-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida,

3-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona, y

N-ciclopropil-3-(difluorometoxi)-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida.

En una modalidad, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se selecciona de:

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-

dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida,

6-[7-(2,2-dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona

etil 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-metil-propanoato,

4-[7-(azetidin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida,

2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil metansulfonato,

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida, y

N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-pirrolidin-2-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto es 8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto no es 8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de

acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto es 6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.

En una modalidad, el compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, donde el compuesto no es 6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.

En una modalidad, un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento está presente como la base libre.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en este documento es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades aquí descriptas es un solvato del compuesto.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en este documento es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

Aunque los grupos especificados para cada modalidad

se han enumerado generalmente con anterioridad por separado, un compuesto de la invención incluye aquel en el que varias modalidades o cada modalidad en la Fórmula anterior, así como en otras fórmulas presentadas aquí, se seleccionan de uno o más miembros o grupos particulares designados, respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de tales modalidades dentro de su alcance.

Aunque los grupos especificados para cada modalidad se han enumerado generalmente con anterioridad por separado, un compuesto de la invención puede ser aquel para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan de una o más modalidades de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas enumeradas anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las modalidades descritas dentro de su alcance.

Alternativamente, la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una modalidad, o sus combinaciones también está contemplada por la presente invención.

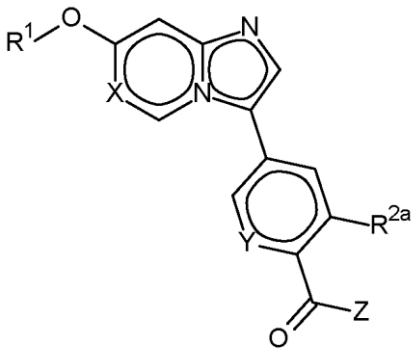
En ciertos aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles metabólicamente y se convierten, por solvólisis o

en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, sin limitación, derivados de éster de colina y similares, ésteres de *N*–alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma ácida como en su forma de derivado de ácido, si bien la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación demorada en el organismo del mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido parental con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Son profármacos preferidos los ésteres, las amidas y los anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes de los compuestos de esta invención. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi) alquilo o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi) alquilo. Particularmente útiles son los ésteres de alquilo C_1 a C_8, alquenilo C_2–C_8, arilo, arilo sustituido C_7–C_{12} y arilalquilo C_7–C_{12} de los compuestos de la invención.

CLÁUSULAS

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

donde,

X es N o CH;

Y es N o CR^{2b};

Z es

- $-NHR^{3a}$,
- heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15} o
- $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo de 5–6 miembros fusionado que comprende uno o dos enlaces dobles;

R^1 es

- alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4,

- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5,
- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

R^{2a} y R^{2b} son seleccionados de manera independiente de

- halo,
- alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}, y
- $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{3a} es

- alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno

o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN, o

- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo u –OH;

R^{3b} se selecciona de H, cicloalquilo de C_{3-7} y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN;

cada R^4 es seleccionado de manera independiente de

- halo,
- –OH,
- –CN,
- fenilo,
- –C(=O)OH,
- –O–C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- –O–S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4},
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados
  - –OH,
  - alcoxi de C_{1-4},
  - heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}, o
  - $–NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de

manera independiente de H y alquilo de C_{1-4},

- cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$,

- heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos de N fusionados a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno omás grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4},

- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7},

- heterocicloalquilo de 4–11 miembros monocíclico, espirocíclico o puenteado policíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10},

- $-NR^{11a}R^{11b}$,
- $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, y
- $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^5 se selecciona de

- halo,
- $-CN$, y
- $-NR^{13a}R^{13b}$;

cada R^{6a} y R^{6b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{10} se selecciona de

- $-OH$,
- fenilo,
- $=NH$,
- halo,
- oxo,
- $-CN$,
- $-C(=O)H$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-C(=O)OH$,
- $-NR^{14a}R^{14b}$,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, , $-CN$, $-OH$, $-C(=O)-$alcoxi de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S,

- –C(=O)–alquilo de C_{1-4},
- –S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4}, y
- –C(=O)–C_{1-6} alcoxi;

cada R^{11a}, R^{11b} es seleccionado de manera independiente de

- H,
- fenilo,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- –C(=O)–alcoxi de C_{1-4},
- –C(=O)–alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

cada R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}, R^{9b}, R^{12a}, R^{12b} R^{13a} y R^{13b} se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4};

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona de manera independiente de H, alquilo de C_{1-4} y –S(=O)$_2$–alquilo de C_{1-4}; y

cada R^{15} se selecciona de manera independiente de –OH, –CN y alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o

más grupos seleccionados independientemente halo o –CN;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos, o una sal del solvato.

2. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, donde

Z es

- $-NHR^{3a}$, o
- $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo de 5–6 miembros fusionado que comprende uno o dos enlaces dobles;

R^1 es

- alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4,
- fenilo,
- cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^5,
- heterocicloalquilo monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4}; o
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que

comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S;

R^{3a} es

- alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN, o
- cicloalquilo de C_{3-7};

cada R^4 es seleccionado de manera independiente de

- halo,
- –OH,
- –CN,
- fenilo,
- alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$, donde cada R^{7a} y R^{7b} es seleccionado de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7}opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados $-NR^{9a}R^{9b}$,
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo

de C_{3-7},

- heterocicloalquilo de 4–8 miembros monocíclico o puenteado policíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{10},
- $-NR^{11a}R^{11b}$, y
- $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$;

cada R^{10} se selecciona de

- halo,
- oxo,
- $-CN$,
- $-C(=O)H$,
- $-NR^{14a}R^{14b}$,
- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4},
- $-S(=O)_2-$alquilo de C_{1-4}, y
- $-C(=O)-$ alcoxi de C_{1-6};

cada R^{11a}, R^{11b} es seleccionado de manera independiente de

- H,
- fenilo,

- alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4},
- cicloalquilo de C_{3-7},
- –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, y
- heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S; y

cada R^{14a} y R^{14b} se selecciona de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}.

3. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde X es N.

4. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde X es CH.

5. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–4, donde R^{2a} es F, Cl, o Br.

6. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–4, donde R^{2a} es F.

7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–4, donde R^{2a} es $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$.

8. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–4,

donde R^{2a} es $-CH_3$.

9. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$.

10. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_3$.

11. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}.

12. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_2CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}.

13. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$.

14. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-O-CH_3$, sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo.

15. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4,

donde R^{2a} es $-O-CHF_2$.

16. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y R^{6a} y R^{6b} son seleccionados de manera independiente de H y alquilo de C_{1-4}.

17. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

18. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde R^{2a} es $-NH-CH_3$.

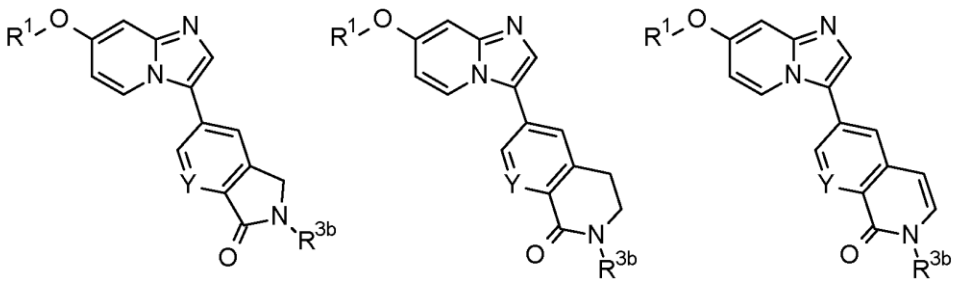
19. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman un heterocicloalquenilo de 5-6 miembros fusionado que comprende uno o dos enlaces dobles.

20. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos con los que están unidos forman una 3-pirrolina, 1,2-dihidropiridina, o 1,2,3,6-tetrahidropiridina fusionada.

21. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NR^{3b}-$, donde el átomo de N y R^{2a} junto con los átomos

con los que están unidos forman una 1,2,3,6-tetrahidropiridina fusionada.

22. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, donde el compuesto es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IIa-IIc:



IIa IIb IIc

.

23. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es H.

24. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es cicloalquilo de C_{3-7}.

25. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo.

26. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es ciclopropilo.

27. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22,

donde R^{3b} es alquilo de C_{1-6}.

28. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$.

29. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es $-CH_2CH_3$.

30. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o -CN.

31. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o -CN.

32. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es $-CH_2$-CN.

33. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22, donde R^{3b} es $-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F.

34. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–22, donde R^{3b} es $-CH_2CF_3$.

35. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S.

36. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo.

37. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es heterocicloalquilo de 4–7 miembros *N*–ligado que además comprende cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de N, O y S, sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^{15}.

38. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}.

39. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18,

donde Z es azetidinilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{15}.

40. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 37–39, donde R^{15} es –OH, –CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

41. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 37–39, donde R^{15} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN.

42. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 37–39, donde R^{15} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, o –CN.

43. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 37–39, donde R^{15} es $-CH_3$ sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, o –CN.

44. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es alquilo de C_{1-6}.

45. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

o $-C(CH_3)_3$.

46. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_2CH_3$.

47. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es C_{1-6} alquilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o –CN.

48. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o –CN.

49. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_2$-CN.

50. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_2CH_3$ sustituido con uno, dos, o tres F.

51. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es $-CH_2CF_3$.

52. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es cicloalquilo de C_{3-7}.

53. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo.

54. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–18, donde Z es $-NHR^{3a}$, y R^{3a} es ciclopropilo.

55. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–54, donde Y es N.

56. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es halo.

57. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es F.

58. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alquilo de C_{1-4}.

59. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

60. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-CH_3$.

61. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4}.

62. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$.

63. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CH_3$ o $-O-CH_2CH_3$.

64. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CH_3$.

65. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados halo o alcoxi de C_{1-4}.

66. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}

67. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CHF_2$ o $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$.

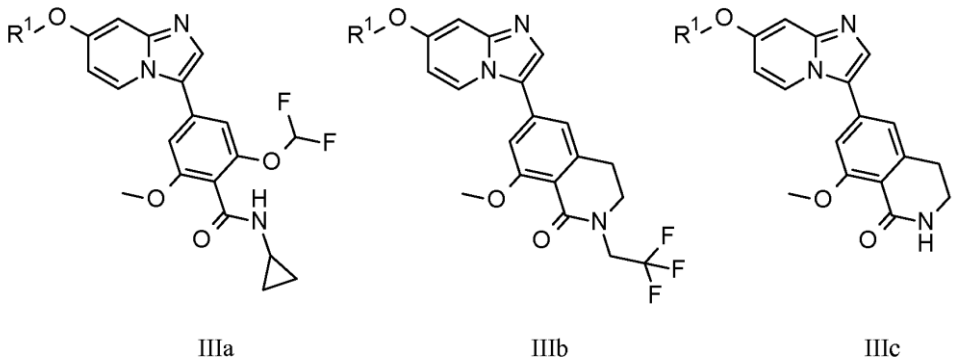
68. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-O-CHF_2$.

69. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b}, R^{2b} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y R^{6a} y R^{6b} son ambos H.

70. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b}, R^{2b} es $-NR^{6a}R^{6b}$, y uno de R^{6a} y R^{6b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

71. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-54, donde Y es CR^{2b} y R^{2b} es $-NH-CH_3$.

72. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, donde el compuesto es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IIIa-IIIc:



IIIa IIIb IIIc .

73. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es alquilo de C_{1-8}.

74. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$.

75. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2C(CH_3)_3$.

76. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados R^4.

77. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^4.

78. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72,

donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^4.

79. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es fenilo.

80. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado.

81. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo.

82. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo.

83. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} monocícilco o policíclico puenteado sustituido con uno o más grupos independientemente

seleccionados R^5.

84. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, o biciclo[2.2.2]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^5.

85. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^5.

86. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S.

87. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-

azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo.

88. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

89. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico o espirocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos

seleccionados de manera independiente de N, O y S.

90. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, o 6-tiaspiro[3.4]octanilo.

91. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o 2-oxaspiro[3.3]heptanilo.

92. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico, espirocíclico, o puenteado policíclico, que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de

N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}.

93. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, 1.4–diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –CN o –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}.

94. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 1-tiaspiro[3.3]heptanilo, 2-tiaspiro[3.3]heptanilo, 1-oxaspiro[3.4]octanilo, 2-oxaspiro[3.4]octanilo, 5-oxaspiro[3.4]octanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, 1-azaspiro[3.4]octanilo, 2-azaspiro[3.4]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 1-tiaspiro[3.4]octanilo, 2-tiaspiro[3.4]octanilo, 5-tiaspiro[3.4]octanilo, 6-tiaspiro[3.4]octanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo,

quinuclidinilo, 1.4-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-tiabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente -CN, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$.

95. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, o $-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$.

96. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico o espirocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}.

97. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 1–oxaspiro[3.3]heptanilo, 2–oxaspiro[3.3]heptanilo, 1–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, 1–tiaspiro[3.3]heptanilo, 2–tiaspiro[3.3]heptanilo, 1–oxaspiro[3.4]octanilo, 2–oxaspiro[3.4]octanilo, 5–oxaspiro[3.4]octanilo, 6–oxaspiro[3.4]octanilo, 1–azaspiro[3.4]octanilo, 2–azaspiro[3.4]octanilo, 5–azaspiro[3.4]octanilo, 6–azaspiro[3.4]octanilo, 1–tiaspiro[3.4]octanilo, 2–tiaspiro[3.4]octanilo, 5–tiaspiro[3.4]octanilo, o 6–tiaspiro[3.4]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$.

98. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, donde R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, o $–CH(CH_3)_2$.

99. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72,

donde R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un $-CH_3$.

100. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S.

101. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

102. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, donde R^1 es piridinilo.

103. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72 y 83-85, donde R^5 es halo o -CN.

104. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72 y 83-85, donde R^5 es F, Cl, Br, o -CN.

105. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72 y 83-85, donde R^5 es F o -CN.

106. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72 y

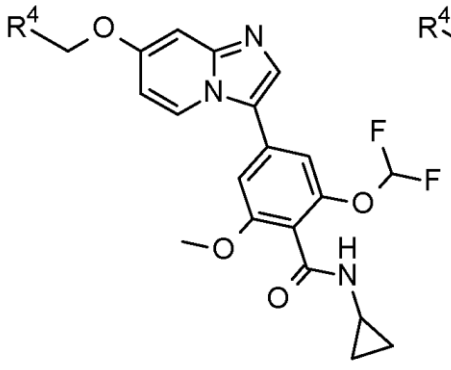
83–85, donde R^5 es $-NR^{13a}R^{13b}$, y R^{13a} y R^{13b} son ambos H.

107. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72 y 83–85, donde R^5 es $-NR^{13a}R^{13b}$, y R^{13a} y R^{13b} son ambos alquilo de C_{1-4}.

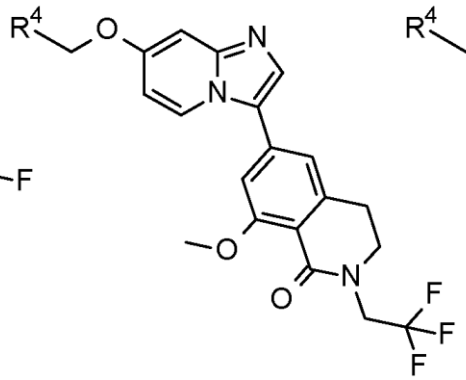
108. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72 y 83–85, donde R^5 es $-NR^{13a}R^{13b}$, uno de R^{13a} y R^{13b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}.

109. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72 y 83–85, donde R^5 es $-NH-CH_3$.

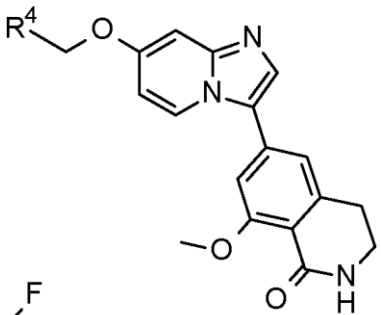
110. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, donde el compuesto es de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IVa–IVf:



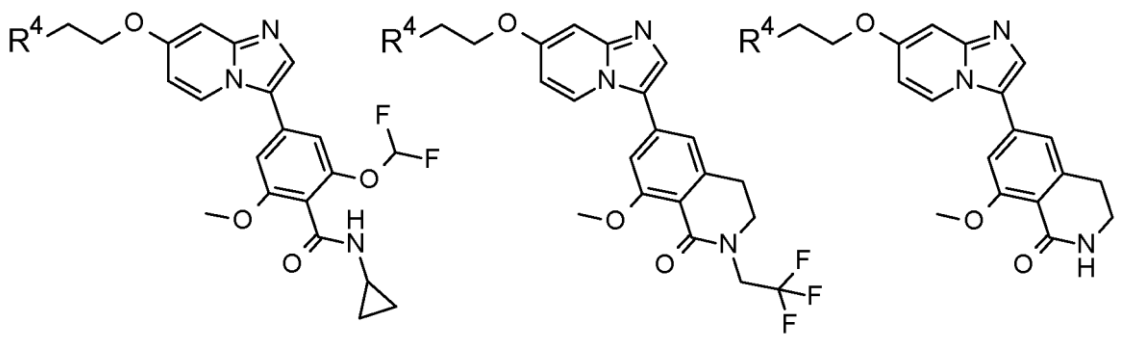
IVa



IVb



IVc



IVd IVe IVf

111. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es halo, -OH, -CN, fenilo o -C(=O)OH.

112. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es F, -OH, -CN, fenilo, o -C(=O)OH.

113. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es halo, -OH, -CN, o fenilo.

114. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es F, Cl, Br, -OH, -CN, o fenilo.

115. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es F, -OH, -CN, o fenilo.

116. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-C(=O)-CH_3$, $-O-C(=O)-CH_2CH_3$, o -O-

$C(=O)-CH(CH_3)_2$.

117. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-C(=O)-CH_3$.

118. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-S(=O)_2-CH_3$, $-O-S(=O)_2-CH_2CH_3$, o $-O-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$.

119. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-S(=O)_2-CH_3$.

120. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4}.

121. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$.

122. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$ o $-O-CH_2CH_3$.

123. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente heterocicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros que comprende

uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}.

124. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}.

125. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

126. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–

78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

127. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un grupo piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH(CH_3)_2$.

128. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es alcoxi de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$.

129. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente –OH, alcoxi de C_{1-4}, o $-NR^{7a}R^{7b}$.

130. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$, o $-N(CH(CH_3)_2)_2$.

131. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, o $-O-CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$.

132. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-O-CH_2CH_3$ sustituido con un grupo $-OH$, $-O-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$.

133. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7}.

134. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

135. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-

78, y 110, donde R^4 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente $-NR^{9a}R^{9b}$.

136. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente halo, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, $-NR^{8a}R^{8b}$, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente $-NR^{9a}R^{9b}$.

137. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, Cl, Br, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$ opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^{9a}R^{9b}$, $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^{9a}R^{9b}$, o $-CH(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^{9a}R^{9b}$.

138. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente F, $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$.

139. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo $-C(=O)-O-CH_3$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_3$, o $-CH_2-NR^{9a}R^{9b}$.

140. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 135-139, donde R^{8a} y R^{8b} son ambos H.

141. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 135-139, donde uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}.

142. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 135-139, donde uno de R^{8a} y R^{8b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

143. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 135-139, donde R^{8a} y R^{8b} son ambos alquilo de C_{1-4}.

144. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 135-139, donde R^{8a} y R^{8b} son de manera independiente

$-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

145. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 135–139, donde R^{9a} y R^{9b} son ambos H.

146. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 135–139, donde uno de R^{9a} y R^{9b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}.

147. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 135–139, donde uno de R^{9a} y R^{9b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

148. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 135–139, donde R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C_{1-4}.

149. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 135–139, donde R^{9a} y R^{9b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

150. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F.

151. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo de 5–6 miembros monocíclico que comprende uno o dos átomos N fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

152. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

153. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionado a un pirrol, furano, tiofeno, imidazolo, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina o pirimidina.

154. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es 1H,2H,3H,4H–pirrolo[1,2–a]pirazinilo, 5H,6H,7H,8H–imidazo[1,2–a]pirazinilo, 5H,6H,7H,8H–[1,2,4]triazolo[1.5–a]pirazinilo, 5,6,7,8–tetrahidro–1,6–

naftiridinilo, o 5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidinilo.

155. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionado a un heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4}.

156. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno o dos átomos N fusionado a un pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina o pirimidina, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

157. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es piperidinilo fusionado a un imidazol sustituido con un grupo $-CH_3$.

158. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros

que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

159. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo.

160. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

161. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}.

162. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heteroarilo está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera

independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}.

163. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-7}.

164. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o ciclopropilo.

165. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

166. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

morfolinilo, dioxanilo, 1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo, 2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanilo, 8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

167. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

168. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-

azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, u 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

169. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo.

170. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4–11 miembros monocíclico, espirocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{10}.

171. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1–tia–6–azaspiro[3.3]heptanilo, 2–azaspiro[3.3]heptanilo, o 1–oxa–3,8–diazaspiro[4.5]decanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}.

172. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo,

tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, o 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{10}.

173. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros monocíclico o policíclico puenteado que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, donde tal heterocicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente R^{10}.

174. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-tiabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-

azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 7-tiabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tiabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 6-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tiabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-tia-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-tia-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o 8-tia-6-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera

independiente R^{10}.

175. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de manera independiente R^{10}.

176. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es –OH, fenilo, =NH, halo, oxo, –CN, –C(=O)H, $-C(=O)NH_2$, –C(=O)OH, $-NR^{14a}R^{14b}$, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –CN, –OH, –C(=O)–alcoxi de C_{1-4}, o alcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo monocíclico de 4–6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}, o –C(=O)–alcoxi de C_{1-6}.

177. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es –OH, fenilo, =NH, F, Cl, Br, oxo, –CN, –C(=O)H, $-C(=O)NH_2$, –C(=O)OH, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH(CH_3)-CN$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-CH(CH_3)-CH_2-CN$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CN$, $-CH_2-$

OH, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH(CH_3)-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-CH(CH_3)-CH_2-OH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

178. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, y 170-175, donde R^{10} es -OH, fenilo, =NH, F, oxo, $-CN$, $-C(=O)H$, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, ciclopropilo, oxetanilo, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

179. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-

78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es halo, oxo, –CN, –C(=O)H, –$NR^{14a}R^{14b}$, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo o alcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, –$S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}, o –C(=O)– alcoxi de C_{1-6} .

180. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es F, Cl, Br, oxo, –CN, –C(=O)H, –$NR^{14a}R^{14b}$, –CH_3, –CH_2CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CHF_2, –CF_3, –CH_2–CHF_2, –CH_2–CF_3, –CH_2–O–CH_3, –CH_2CH_2–O–CH_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, –C(=O)–CH_3, –C(=O)–CH_2CH_3, –C(=O)–$CH(CH_3)_2$, –$S(=O)_2$–CH_3, –$S(=O)_2$–CH_2CH_3, –$S(=O)_2$–$CH(CH_3)_2$, –C(=O)–O–CH_3, –C(=O)–O–CH_2CH_3, –C(=O)–O–$CH(CH_3)_2$, o –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$.

181. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es F, oxo, –CN, –C(=O)H, –$NR^{14a}R^{14b}$, –CH_3, –CH_2CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CF_3, –CH_2–CHF_2, –CH_2–CF_3, –CH_2–O–CH_3, ciclopropilo, –C(=O)–CH_3, –$S(=O)_2$–CH_3, –C(=O)–O–CH_3, o –C(=O)–O–$C(CH_3)_3$.

182. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es –$NR^{14a}R^{14b}$, y R^{14a} y R^{14b} son ambos H.

183. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es $-NR^{14a}R^{14b}$, y uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4} o $-S(=O)_2$–alquilo de C_{1-4}.

184. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es $-NR^{14a}R^{14b}$, y uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-S(=O)_2-CH_3$.

185. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{10} es $-NR^{14a}R^{14b}$, y R^{14a} y R^{14b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-S(=O)_2-CH_3$.

186. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{14a} y R^{14b} son ambos H.

187. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}.

188. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde uno de R^{14a} y R^{14b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

189. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{14a} y R^{14b} son ambos alquilo de C_{1-4}.

190. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, y 170–175, donde R^{14a} y R^{14b} son de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

191. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110, donde R^4 es $-NR^{11a}R^{11b}$.

192. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11a} es H.

193. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11a} es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}.

194. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11a} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CHF_2$.

195. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11a} es $-CH_3$.

196. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es H o fenilo.

197. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^4 es $-NH_2$.

198. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es alquilo de C_{1-4}.

199. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

200. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, y 110 191, donde R^4 es $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH(CH_3)_2)_2$, o $-N(CH_3)-CH_2CHF_2$.

201. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, y 144–148, donde R^{11b} es alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}.

202. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11b} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$, cada uno

de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo, –OH, –CN, o alcoxi de C_{1-4}.

203. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191, donde R^{11b} es $–CH_3$, o $–CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo F, –OH, –CN, o $–O–CH_3$.

204. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es $–CH_2–CN$, $–CH_2CH_2–OH$, o $–CH_2CH_2–O–CH_3$.

205. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es cicloalquilo de C_{3-7}.

206. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

207. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es ciclopropilo.

208. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110 y 191–195, donde R^{11b} es $–C(=O)–$alcoxi de C_{1-4}.

209. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$.

210. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-O-CH_3$.

211. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4}.

212. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-62, 66-68, 93, y 144-148, donde R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-CH(CH_3)_2$.

213. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-CH_3$.

214. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente halo.

215. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es $-C(=O)-CHF_2$.

216. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, y S.

217. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

218. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, 110 y 191-195, donde R^{11b} es piridinilo, piridazinilo, o pirimidinilo.

219. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, o $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$.

220. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-78, y 110, donde R^4 es $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$.

221. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-72, 76-

78, 110 y 220, donde R^{12a} y R^{12b} son ambos H.

222. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110, y 120, donde uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es alquilo de C_{1-4}.

223. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110, y 120, donde uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

224. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110, y 120, donde R^{12a} y R^{12b} son ambos alquilo de C_{1-4}.

225. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110, y 120, donde cada R^{12a} y R^{12b} es de manera independiente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

226. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–72, 76–78, 110, y 120, donde R^{12a} y R^{12b} son $-CH_3$.

227. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, donde el compuesto se selecciona de la Tabla III.

228. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o su sal

farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–227.

229. Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 228 que comprende un agente terapéutico adicional.

230. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–227, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 228 o 229 para usarse en medicina.

231. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–227, o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 228 o 229 para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-6, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal.

232. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–227, o

una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 228 o 229, donde tal compuesto o tal composición farmacéutica se administra en combinación con un agente terapéutico adicional.

233. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 229, o el uso de acuerdo con la cláusula 232, donde el agente terapéutico adicional es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades fibróticas, rechazo de trasplantes, enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago, malformación congénita del cartílago, enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, enfermedades respiratorias, enfermedades endocrinas y/o enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades dermatológicas y/o enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Cuando se emplea como producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y comprenden por lo menos un compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I. En general, un

compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención realmente administrada será determinada típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección por tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto real de la invención administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y factores similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por una diversidad de vías, que incluyen las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. De acuerdo con la vía de administración prevista, un compuesto de la invención se formula preferentemente o bien como composiciones inyectables u orales, o como ungüentos, como lociones o como parches para la administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria a fin de facilitar una dosificación precisa. El término 'formas de dosificación unitaria' se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para

producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y previamente medidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I es usualmente un componente menor (de alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso o preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 40% en peso), donde el resto son diversos vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y de dosificación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de las invenciones de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta o saborizante de

naranja.

Las composiciones inyectables son típicamente a base de solución salina estéril inyectable o solución salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como anteriormente, el compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente menor, donde, habitualmente, es de alrededor de 0.05 a 10% en peso, donde el resto es el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene los uno o más ingredientes activos, generalmente en una cantidad que varía de alrededor de 0.01 a alrededor de 20% en peso, preferentemente de alrededor de 0.1 a alrededor de 20% en peso, preferentemente de alrededor de 0.1 a alrededor de 10% en peso, y más preferentemente desde alrededor de 0.5 a alrededor de 15% en peso. Cuando se formulan como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas tales formulaciones

transdérmicas e ingredientes conocidos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Un compuesto de la invención también puede administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche de tipo reservorio o membrana porosa, o de una diversidad de matrices sólidas.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Otros materiales, así como las técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o desde sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. Puede encontrarse una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington 1985).

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes

composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 – Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una relación en peso aproximada de 1:2. Puede agregarse una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla puede formarse como comprimidos de 240–270 mg (80–90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por comprimido) en una prensa formadora de comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. Pueden llenarse con la mezcla cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg) puede mezclarse con sacarosa (1.75 g) y goma de xantana (4 mg), y la mezcla resultante puede combinarse, pasarse a través de un tamiz U. S. Malla Nro. 10, y luego mezclarse con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Luego pueden diluirse con agua benzoato sódico (10 mg), saborizante y colorante, y agregarse con agitación.

Puede agregarse luego cantidad suficiente de agua con agitación. A continuación, puede agregarse una cantidad adicional suficiente de agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 – Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una relación en peso aproximada de 1:2. Puede agregarse una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla puede formarse como comprimidos de 450–900 mg (150–300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa formadora de comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril amortiguada, hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 – Tópica

Pueden fundirse alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanda (250 g) a alrededor de 75°C, y luego puede agregarse una mezcla de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (50 g), metilparabeno (0-25 g), propilparabeno (0-15 g), lauril sulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelta en agua (alrededor de 370 g), y la mezcla resultante

puede agitarse hasta la congelación.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para uso en medicina.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, artrosis, enfermedades alérgicas de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, artrosis, enfermedades alérgicas de las vías

respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

En los aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedad inflamatoria, donde los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en este documento, para el tratamiento o la profilaxis de tal condición. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, artrosis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

En una modalidad, la presente invención proporciona

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades inflamatorias. En particular, el término enfermedades inflamatorias se refiere a artritis reumatoide, artrosis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), la fiebre mediterránea familiar (FMF, por sus siglas en inglés) y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, por sus siglas en inglés), Behçets, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA, por sus siglas en inglés) o enfermedad de Still. Más particularmente,

el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y la enfermedad de Still.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más particularmente, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades autoinflamatorias, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al

receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en particular, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En particular, el término enfermedades autoinflamatorias se refiere a síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) o enfermedad de Still. Más en particular, el término se refiere a CAPS, FMF, TRAPS y enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a EPOC, asma , bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria,

cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes sacarina tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en particular, el término se refiere a EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes sacarina tipo I y enfermedad intestinal inflamatoria.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes sacarina tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en particular, el término se refiere a EPOC, asma, lupus

eritematoso sistémico, diabetes sacarina tipo I y enfermedad intestinal inflamatoria.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades autoinmunitarias, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes sacarina tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en particular, el término se refiere a EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes sacarina tipo I y enfermedad intestinal inflamatoria.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la

invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En particular, el término enfermedades autoinmunitarias se refiere a EPOC, asma, bronquitis, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, dermatomiositis, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes sacarina tipo I, dermatitis atópica, tiroiditis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ateroesclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Más en particular, el término se refiere a EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes sacarina tipo I y enfermedad intestinal inflamatoria.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más en particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más en particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades proliferativas, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más en particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la

invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, el término enfermedades proliferativas se refiere a cáncer, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Más en particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y

fibrosis cutánea.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades fibróticas, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades fibróticas. En particular, el término enfermedades fibróticas se refiere a fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad de Dupuytren, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis sistémica, fibrosis renal y fibrosis cutánea.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de rechazo de trasplantes. En

particular, el término rechazo de trasplantes se refiere a rechazo agudo o crónico de alo-o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de rechazo de injerto contra hospedero. Más en particular, el término se refiere a una enfermedad de rechazo de injerto contra hospedero.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de rechazo de trasplantes. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere a rechazo agudo o crónico de alo-o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de rechazo de injerto contra hospedero. Más en particular, el término se refiere a una enfermedad de rechazo de injerto contra hospedero.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o

tratamiento de un mamífero afectado con rechazo de trasplante, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere a rechazo agudo o crónico de alo-o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de rechazo de injerto contra hospedero. Más en particular, el término se refiere a una enfermedad de rechazo de injerto contra hospedero.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de rechazo de trasplantes. En particular, el término rechazo de trasplantes se refiere a rechazo agudo o crónico de alo-o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de

rechazo de injerto contra hospedero. Más en particular, el término se refiere a una enfermedad de rechazo de injerto contra hospedero.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como artrosis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en particular, el término se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en

la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como artrosis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en particular, el término se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el

término enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como artrosis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en particular, el término se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio de cartílago se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia,

osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como artrosis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. Más en particular, el término se refiere a artrosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en particular, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y

pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en particular, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con malformación congénita del cartílago, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en particular, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de malformación congénita del cartílago. En particular, el término malformación congénita del cartílago se refiere a condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria. Más en particular, el término se refiere a microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia de hormonas, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, artrosis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, e hipofosfatasia. Más en particular, el término se refiere a osteoporosis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia de hormonas, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, artrosis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, e hipofosfatasia. Más en particular, el término se refiere a osteoporosis.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo, donde tales métodos

comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia de hormonas, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, artrosis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, e hipofosfatasia. Más en particular, el término se refiere a osteoporosis.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo. En particular, el término enfermedades que involucran el deterioro del recambio óseo se refiere a osteoporosis, osteopenia, deficiencia de hormonas, exceso de hormonas, enfermedad de Paget, artrosis, enfermedad ósea renal, osteogénesis imperfecta, e hipofosfatasia. Más en particular, el término se refiere a osteoporosis.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la

hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a la enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En una modalidad, la presente invención proporciona

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL-6 se refiere a enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más en particular, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones

farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más en particular, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis,

artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más en particular, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23. En particular, el término enfermedades asociadas con la hipersecreción de TNFα, interferones, IL-12 y/o IL-23 se refiere a lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn. Más en particular, el término se refiere a síndrome de Sjögren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias.

En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en particular, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en particular, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades respiratorias, donde tales métodos comprenden la

administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en particular, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, el término enfermedades respiratorias se refiere a asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hiperventilación isocápnica, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipoxia. Más en particular, el término se refiere a hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de las glándulas paratiroideas, diabetes sacarina, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, y síndrome de ovario poliquístico y disfunción ovárica, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en particular, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de las glándulas paratiroideas, diabetes sacarina, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, y síndrome de ovario poliquístico y disfunción ovárica, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota

y raquitismo. Más en particular, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades endocrinas y/o metabólicas, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de las glándulas paratiroideas, diabetes sacarina, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, y síndrome de ovario poliquístico y disfunción ovárica, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en particular, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En particular, el término enfermedades endocrinas y/o metabólicas

se refiere a hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedades de las glándulas paratiroideas, diabetes sacarina, enfermedades de las glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison, y síndrome de ovario poliquístico y disfunción ovárica, fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Más en particular, el término se refiere a obesidad y/o diabetes tipo II.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular, o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión de reperfusión luego de la isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; vasoconstricción (que incluye aquella asociada con migrañas); anormalidad vascular, inflamación, o insuficiencia limitada a un solo órgano o

tejido. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular, o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión de reperfusión luego de la isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; vasoconstricción (que incluye aquella asociada con migrañas); anormalidad vascular, inflamación, o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades cardiovasculares, donde tales métodos comprenden la

administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular, o ambas); ateroesclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión de reperfusión luego de la isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; vasoconstricción (que incluye aquella asociada con migrañas); anormalidad vascular, inflamación, o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular, o ambas); ateroesclerosis y sus

secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión de reperfusión luego de la isquemia de cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; vasoconstricción (que incluye aquella asociada con migrañas); anormalidad vascular, inflamación, o insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitiligo, prurito, esclerodermia, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria. Más en particular, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria. Más en particular, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades dermatológicas, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema,

vitíligo, prurito, esclerodermia, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria. Más en particular, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular, el término enfermedades dermatológicas se refiere a dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, vitíligo, prurito, esclerodermia, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria. Más en particular, el término se refiere a dermatitis atópica, esclerodermia, síndrome de Sjögren–Larsson, o urticaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades

asociadas con la angiogénesis anormal se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En aspectos adicionales de métodos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, donde tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas que

se describen en esta solicitud para el tratamiento o la profilaxis de tal afección. En particular, el término enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal. En particular, el término enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal se refiere a ateroesclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular de forma húmeda, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. Más en particular, el término se refiere a ateroesclerosis, hipertensión o retinopatía diabética.

Los niveles de dosis de inyección varían de alrededor de 0-1 mg/kg/h a por lo menos 10 mg/kg/h, todos, para de alrededor de 1 a alrededor de 120 H y especialmente, 24 a 96 h. Puede administrarse además un bolo de precarga de alrededor

de 0-1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg o más, a fin de lograr adecuados niveles de estado estacionario. No se espera que la dosis máxima total exceda alrededor de 1 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones degenerativas, el régimen para el tratamiento generalmente se extiende durante muchos meses o años, por lo que se prefiere la administración oral por conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, una a cuatro (1–4) dosis regulares diarias, especialmente, una a tres (1–3) dosis regulares diarias, generalmente, una a dos (1–2) dosis regulares diarias, y más típicamente, una (1) dosis regular diaria son regímenes representativos. Alternativamente, para los fármacos de efecto duradero, con dosificación oral, una vez cada dos semanas, una vez por semana y una vez por día son regímenes representativos. En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1–14 días, más particularmente, 1–10 días, incluso más particularmente 1–7 días, y más particularmente 1–3 días.

Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de alrededor de 1 a alrededor de 1000 mg de un compuesto de la invención, donde dosis particulares proporcionan cada una de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg, y especialmente, de alrededor de 30 a alrededor de 250 mg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente

para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se consiguen usando dosis de inyección.

Cuando se usa para prevenir la aparición de una afección, se administrará un compuesto de la invención a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente, con el consejo y bajo la supervisión de un médico, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o pruebas de detección como particularmente sensibles a desarrollar la afección.

Un compuesto de la invención puede administrarse como el único agente activo, o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluido otro compuesto de la invención, que demuestren la misma actividad terapéutica o una actividad terapéutica similar y que se consideren seguros y eficaces para tal administración combinada. En una modalidad específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite el uso de dosis significativamente más bajas de cada uno, de modo de reducir los efectos secundarios observados.

En una modalidad, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como un medicamento. En una modalidad específica, tal composición farmacéutica comprende

adicionalmente un ingrediente activo adicional.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, donde los agentes particulares incluyen, sin limitación, agentes inmuno-reguladores, por ejemplo, azatioprina, corticoesteroides (p. ej., prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, ek. Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), donde los agentes particulares incluyen, entre otros, analgésicos, fármacos antinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, DMARDS sintéticos (por ejemplo, sin limitación, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina), y DMARDS biológicos (por ejemplo, sin limitación, infliximab, etanorcept, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos proliferativos, donde los

agentes particulares incluyen, entre otros, metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorrelbina, doxorrubicina, tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserrelina, anticuerpo anti-HER2 monoclonal (por ejemplo, Herceptin®), capecitabina, raloxifeno clorhidrato, inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento endotelial, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo lressa®, Tarceva®, Erbitux®), inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo Avastin™), inhibidores de proteasoma (por ejemplo Velcade®), Glivec® e inhibidores de hsp90 (por ejemplo, 17-AAG). Adicionalmente, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede administrarse en combinación con otras terapias, que incluyen, sin limitación, radioterapia o cirugía. En una modalidad específica, el trastorno proliferativo se selecciona de cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

En una modalidad, un compuesto de la invención se administra en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, donde los agentes particulares incluyen, sin limitación: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ejemplo, análogos de purina), agentes alquilantes, (por

ejemplo, mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuesto de platino de la invención, y otros), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam® y Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ejemplo IFN-β), proteínas de unión a TNF (factor de necrosis tumoral, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo infliximab, etanorcept, o adalimumab), micofenolato, fingolimod y miriocina.

En una modalidad, un compuesto de la invención se administra en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de rechazo de trasplantes, donde los agentes particulares incluyen, sin limitación: inhibidores de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus (FK506)), inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo sirolimus, everolimus), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, ácido micofenólico), corticoesteroides (por ejemplo prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2Rα, basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti-células T (por ejemplo, globulina

antitimocito (ATG), globulina antilinfocito (ALG)).

En una modalidad, un compuesto de la invención se administra en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de asma y/o rinitis y/o EPOC, donde los agentes particulares incluyen, sin limitación: agonistas de receptor adrenérgico beta2 (por ejemplo, salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalado o comprimidos), anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados); agonistas β2 de larga acción (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol, y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de larga acción (por ejemplo, fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrieno e inhibidores de la síntesis (por ejemplo, montelukast, zafirlukast y zileuton), inhibidores de la liberación de mediador (por ejemplo, cromoglicato y cetotifeno), reguladores biológicos de la respuesta de IgE (por ejemplo, omalizumab), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, cinarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (por ejemplo, oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

Además, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con terapias de emergencia para el asma y/o la EPOC, donde tales terapias incluyen la

administración de oxígeno o heliox, salbutamol nebulizado o terbutalina (opcionalmente combinado con un anticolinérgico (por ejemplo, ipratropio), esteroides sistémicos (oral o intravenoso, por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV o nebulizados, por ejemplo, glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamipilina), anestésicos por inhalación que tienen un efecto broncodilatador (p. ej., isoflurano, halotano, enflurano), ketamina y sulfato de magnesio intravenoso.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), donde los agentes particulares incluyen, entre otros: glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, budesonida), modificadores sintéticos de la enfermedad, agentes inmunomoduladores (p. ej., metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y modificadores de la enfermedad biológicos, inmunomoduladores (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención se

coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de SLE, donde los agentes particulares incluyen, entre otros: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés), tales como antipalúdicos (p. ej., plaquenil, hidroxicloroquina), inmunosupresores (p. ej., metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, fármacos inmunosupresores y analgésicos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opioides (por ejemplo, hidrocodona, oxicodona, MS Contin o metadona) y el parche transdérmico Duragesic de fentanilo.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la psoriasis, donde los agentes particulares incluyen, entre otros: tratamientos tópicos como soluciones de baño, humectantes, cremas medicadas y ungüentos que contienen alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticoesteroides como desoximetasona (Topicort®), fluocinonida, análogos de la vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato mofetilo, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico o productos biológicos como Amevive®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Raptiva®

y ustekinumab (un bloqueador de IL-12 e IL-23) . Además, un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con otras terapias que incluyen, entre otras, fototerapia o fotoquimioterapia (por ejemplo, psoraleno y fototerapia con ultravioleta A (PUVA)).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de la reacción alérgica, donde los agentes particulares incluyen, entre otros: antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, difenhidramina, fexofenadina, levocetirizina, glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina o antileucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), anticolinérgicos y descongestivos.

Por coadministración se incluye cualquier medio para administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para el experto. Si bien los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS QUÍMICOS

General

El compuesto de la invención se puede preparar a

partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o los solventes usados, pero un experto en la técnica puede determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica (Wuts y Greene 2006).

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede ser preparado a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos son de grado comercial y se usan

tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se usan solventes anhidros disponibles en el mercado para reacciones conducidas bajo atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se usan en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza en gel de sílice 60 (35–70 µm) o con cartuchos de cromatografía instantánea Biotage® SNAP KP–NH, Biotage® SNAP Ultra o Interchim® PuriFlash® Si HC. La cromatografía en capa fina se lleva a cabo usando placas de gel de sílice F–254 previamente recubiertas (grosor de 0.25 mm). Los separadores de fase Biotage® ISOLUTE® (por ejemplo, Cat. # 120–1907–E) se usan para la separación de fase acuosa. Los espectros de RMN ^{1}H se registran en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz) o en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de RMN ^{1}H se informan en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, $CHCl_3$ (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se dan como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (q), quintete (quin), multiplete (m) y ancho (br). Los espectros de electropulverización MS se obtienen en un sistema UPLC de clase H de Waters Acquity acoplado a un detector de UV y a un espectrómetro de masas Waters SQD o SQD2. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1-7 µm, 2-1 mm ID × 30/50 mm L;

Waters Acquity UPLC CSH C18 1-7 µm, 2-1 mm ID × 50/100 mm L; Waters Acquity UPLC CSH PhenylHexyl 1-7 µm, 2-1 mm ID × 100 mm L; Waters Acquity UPLC HSS PFP 1-8 µm, 2-1 mm ID × 100 mm L. Los métodos usan gradientes de ACN/H_2O o MeOH/agua, o bien con 0-1% de ácido fórmico en ambas fases móviles, 0-05% NH_3 en ambas fases móviles, o 10 mM NH_4HCO_3 mM en H_2O (ajustado a pH 10 con amoníaco). La HPLC preparativa se realiza en un sistema de purificación automática Waters AutoPurification con detección de UV y MS usando columnas Waters XBRIDGE BEH C18 OBD 30 mm ID x 100/150 mm L y gradientes de ACN/H_2O o bien con ácido fórmico al 0-1% en ambas fases móviles, dietilamina al 0-1% en ambas fases móviles, ácido fórmico al 0-1% en H_2O, o 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O (ajustado a pH 10 con amoníaco). El calentamiento por microondas se realiza con un iniciador Biotage®.

Tabla I. Listado de abreviaturas usadas en la sección experimental:

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ANOVA	análisis de variación
ac.	acuoso
ATP	adenosina 5´-trifosfato
BBBPY	4,4'-di-terc-butilo-2,2'-dipiridilo
b.i.d.	*bis in dic* (dos veces al día)
Boc	*terc*-butiloxi-carbonilo
B_2pin_2	4,4.5,5-tetrametil-2-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano
BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropilo-1,1'-bifenilo
br s	singlete amplio
calc.	calculado
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAC	dimetilacetamida
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno

Et_3N	trietilamina
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	etil acetato
EtOH	etanol
eq.	equivalente
h	hora
HATU	1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4.5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i.n.	Intranasal
i.p.	Intraperitoneal
i-PrOH	isopropanol
$[Ir(OMe)(COD)]_2$	dímero (1.5-ciclooctadieno) (metoxi)iridio(I)
KOAc	acetato de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
m	multiplete
MeOH	metanol
MeONa	metóxido de sodio
mg	miligramo
min	minuto

ml	mililitro
Mmol	milimol
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil *terc*-butil éter
MW	peso molecular
MW (calc)	peso molecular calculado
MW (obs)	peso molecular observado
NA	no disponible
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
Obsd	observado
Pd(dppf)Cl$_2$·DCM	1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
Pd(PPh$_3$)$_4$	tetrakis(trifenilofosfina)paladio (0)
p.o.	*per os*

ppm	partes-por-millón
q.d.	*quaque die* (una vez al día)
TA	temperatura ambiente
s	singlete
sat.	saturado
sc	Subcutáneo
SEM	error estándar de la media
SM	material de partida
t	triplete
td	triplete de dobletes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
tt	triplete de tripletes

PREPARACIÓN SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1. Métodos sintéticos generales.

1.1. Resumen de métodos sintéticos.

Método general A: S_NAr de un alcohol en un derivado de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina,

Método general B: activación de C-H en la posición 3 de una imidazopiridina.

Método general C: acoplamiento Suzuki de un éster borónico con 7-fluoro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina.

Método general D: Desplazamiento de flúor con un

alcóxido en una benzamida trisustituida.

Método general E: alquilación de lactama con LiHMDS.

Método general F: Desmetilación de un sustituyente metoxi aromático con BCl_3 o BBr_3.

Método general G: difluorometilación de un intermediario de fenol.

Método general H: alquilación de amina.

Método general I: desprotección de aldehído y aminación reductora con o sin Et_3N.

Método general J: metilación de un derivado de azetidina por aminación reductora.

Método general J1: alquilación de aminas por aminación reductora.

Método general K: escisión de Boc usando TFA.

Método general K1: escisión de Boc usando HCl.

Método general L: adición de Michael

Método general M: desplazamiento de mesilato

Método general N: acoplamiento peptídico

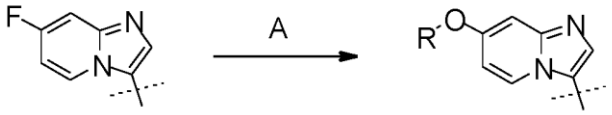
Método general O: aminólisis de epóxido

Método general P: desprotección de sililo

Método general Q: síntesis de 3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinonas por activación de C-H catalizada por Rh

1.2. Métodos generales.

1.2.1. Método A: S_NAr de un alcohol en un derivado de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina.



A una solución de alcohol (2 a 10 eq.) en DMF a 5°C o TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 2 a 10 eq.), y la mezcla se agita durante 5 a 20 min. A continuación, el derivado 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (1 eq.) se agrega a la misma temperatura, y la mezcla de reacción se agita a TA hasta 80°C durante 1 h hasta 5 días. Se agregan más alcohol (0 a 81 eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 0 a 18 eq.) en porciones durante el tiempo de reacción. La mezcla de reacción luego se somete directamente a HPLC preparatoria o el trabajo: la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se somete a la purificación.

Trabajo alternativo 1: la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, el residuo se recoge en EtOAc y se filtra. A continuación, el filtrado se concentra.

Trabajo alternativo 2: la mezcla de reacción se concentra, el residuo se recoge en EtOAc y NaOH ac. 2 N. La fase acuosa se extrae con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentran.

Trabajo alternativo 3: la mezcla de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporan directamente o se secan sobre un desecante, se filtran y se evaporan, o se lavan con

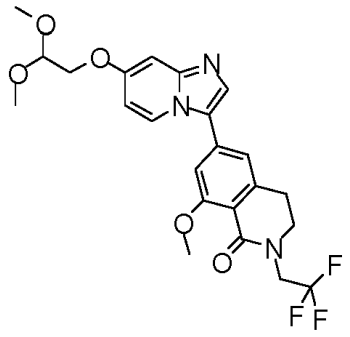
salmuera, se pasan a través de un separador de fases, y se concentran.

Trabajo alternativo 4: la mezcla de reacción se apaga con NaOH ac. 2 N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan.

Trabajo alternativo 5: la mezcla de reacción se diluye con DCM y agua. La fase acuosa se extrae con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentran, o se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran.

Los residuos obtenidos se purifican por cromatografía en gel de sílice o por HPLC preparatoria o por una combinación de ambos métodos de purificación, a fin de lograr el compuesto esperado.

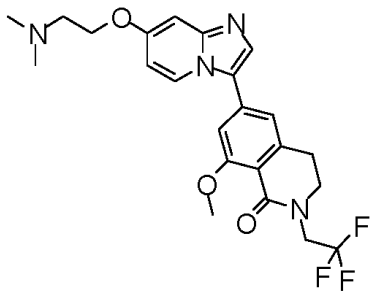
Síntesis ilustrativa de ***Int. 31.***



A una solución de 2,2-dimetoxietanol (CAS# 30934-97-5; 385 µl, 1.27 mmol) en DMF seca (8 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 152 mg, 3.81 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega **Int. 2** (500 mg, 1.27 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. La

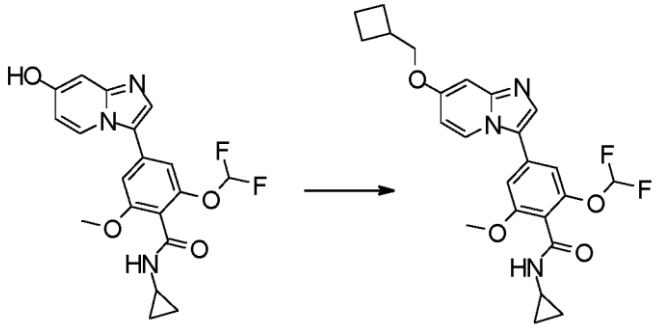
mezcla de reacción se hidroliza con una solución 2N ac. de NaOH, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10 a 100% EtOAc en DCM, luego, con 2 a 4% MeOH en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado **Int. 31**.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 18.***



A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (CAS# 108-01-0; 512 mg, 5.08 mmol) en DMF seca (6,8 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 122 mg, 5.08 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 5 min. Se agrega **Int. 2** (200 mg, 0.51 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se pasan a través de un separador de fases, y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado **Comp. 18.**

Síntesis ilustrativa de Comp. 71.



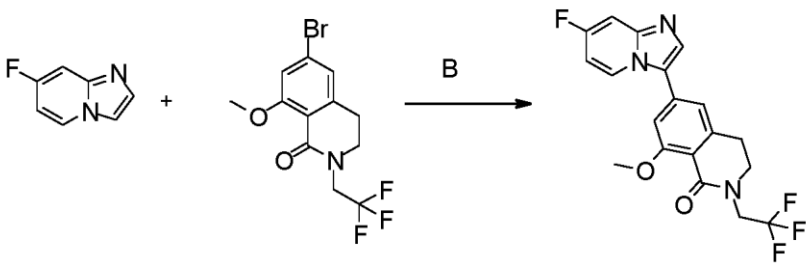
A una solución de ciclobutilometanol (CAS# 4415-82-1; 29 µl, 0.31 mmol, 4 eq.) en DMF seca (1 ml) a 5°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.31 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita a 5°C durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 45°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se diluye con DCM y agua. La fase acuosa se extrae con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentran. El residuo se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 3% MeOH en DCM) a fin de lograr el producto esperado **Comp. 71.**

1.2.2. Método B: Activación de C-H en la posición 3 de una imidazopiridina.

El derivado de imidazopiridina (1 eq.), el derivado de bromo (0.7 a 1.5 eq.) y KOAc (2 a 3 eq.) se suspenden en DMAC seca, la mezcla se desgasea con N_2 antes de agregar aducto Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4, 0.03 a 0.1 eq.), o todos los reactivos se suspenden en DMAC seco y desgasificado, o todos

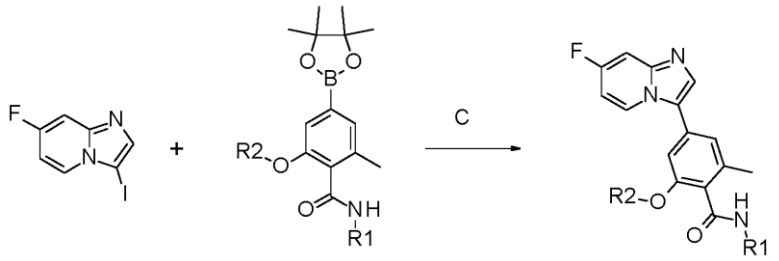
los reactivos se suspenden en DMAC seco. La mezcla se agita a 105–120 °C durante 1 h a 20 h. El medio de reacción se concentra, o se diluye o no con EtOAc, se filtra sobre Celite®, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice o HPLC preparatoria a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 2.***



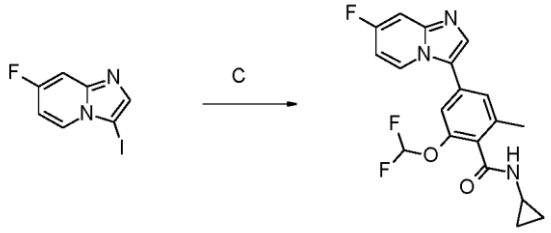
A una solución de **Int. 39** (1.40 g, 4.14 mmol) en DMAC seco y desgaseado (17 ml) se agregan 7-fluoroimidazo[1.2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0; 620 mg, 4.55 mmol), KOAc (1.0 g, 10.35 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4; 237 mg, 0.29 mmol), y la mezcla se agita a 120 °C durante 3 h. El solvente se concentra al vacío, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea sobre un cartucho Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado.

1.2.3 Método C: Acoplamiento de Suzuki de un éster borónico con 7-fluoro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina.



A una solución de 7-fluoro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (CAS# 2089326-83-8, 1 eq.) en una mezcla desgaseada de dioxano y agua (4/1) se agregan éster de pinacolboronato (1.2 eq.), Cs_2CO_3 (2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 1 h a 2 h. El medio de reacción se enfría hasta TA y se concentra. El residuo se recoge en una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas o bien se secan sobre $MgSO_4$ y se filtran, o se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr el producto esperado.

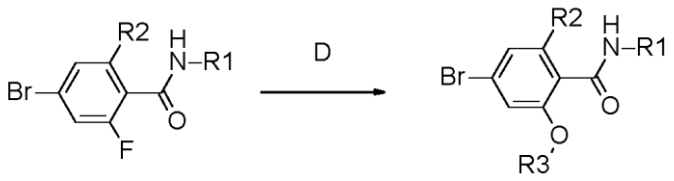
Síntesis ilustrativa de ***Int. 29.***



A una solución de 7-fluoro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (CAS# 2089326-83-8; 264 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgaseada de dioxano/agua (14.2 ml/3.5 ml) se

agregan **Int. 54** (444 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq.), Cs_2CO_3 (657 mg, 2.02 mmol, 2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (82 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, se concentra al vacío, y el material bruto se hidroliza con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un separador de fases y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 80% EtOAc en DCM) a fin de lograr **Int. 29.**

1.2.4. Método D: Desplazamiento de flúor con un alcóxido en una benzamida trisustituida.

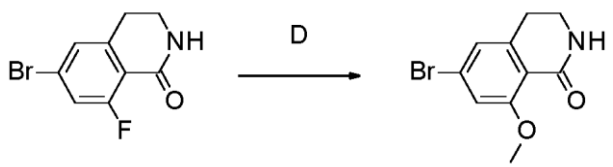


R3 = Me, Et

A una solución de derivado de flúor (1 eq.) en THF o DMF se agrega por goteo MeONa (25% en MeOH, 1.2 eq.) o EtONa (25% en EtOH, 1.2 eq.), y la suspensión se agita durante 1.5 h a 20 h. Puede agregarse más solución de alcóxido (0 a 4.8 eq.) para promover aún más la conversión. La reacción se apaga con una solución sat. ac. de NH_4Cl, y el solvente orgánico se evapora al vacío. En caso de formarse un precipitado en la fase acuosa, este se filtra, se lava con agua y se seca a fin de lograr el producto esperado. Si no se produce precipitación,

la fase acuosa se extrae con DCM, la capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentran a fin de obtener el compuesto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 40.***



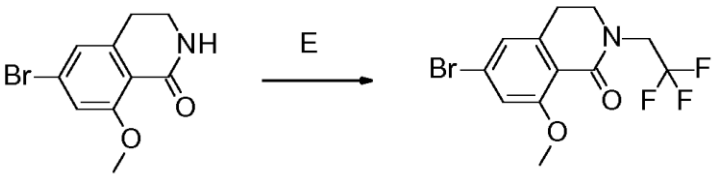
A una solución agitada de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (CAS# 1242157-15-8; 3 g, 12.29 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml) se agrega por goteo una solución de MeONa 25% en peso en MeOH (3.35 ml, 14.75 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h, se apaga con una solución sat. ac. de NH_4Cl, y el THF y se evapora. El sólido obtenido en la fase acuosa restante se filtra a fin de lograr el compuesto deseado **Int. 40.**

1.2.5. Método E: alquilación de lactama con LiHMDS.

A una solución del derivado de lactama (1 eq.) en THF a 0°C se agrega por goteo LiHMDS (1M en THF, 1 a 1.5 eq.), y la mezcla se agita a 0°C durante 20 a 45 min. Luego se agrega el reactivo apropiado de triflato (1 a 1.5 eq.), y la mezcla de reacción se deja calentar hasta TA durante 20 h. Se agregan cantidades adicionales de LiHMDS y reactivo triflato hasta que ya no aumenta la conversión. La reacción entonces se apaga con agua o solución sat. ac. de NH_4Cl, se

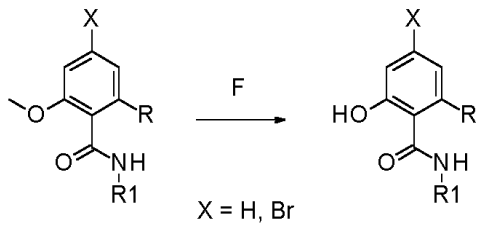
concentra el THF, y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre un desecante y se filtran, o se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr el intermediario esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 39.***



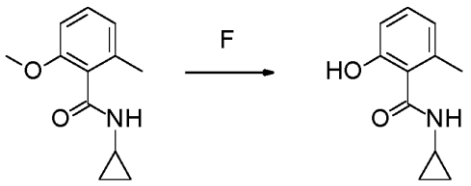
A una solución agitada de **Int. 40** (10 g, 39.1 mmol, 1 eq.) en THF (240 ml) a 0°C se agrega por goteo una solución de LiHMDS (1 N en THF, 59 ml, 58.6 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agita durante 45 min a 0°C, y se agrega 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometansulfonato (CAS# 6226-25-1; 8.44 ml, 58.6 mmol, 1.5 eq.), por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA y se agita a TA durante 22 h. La mezcla de reacción se apaga con agua y salmuera. El THF se evapora, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH 100/0 a 99/1) a fin de lograr **Int. 39.**

1.2.6. Método F: Desmetilación de un sustituyente metoxi aromático con BCl_3 o BBr_3.



A una solución de derivado de metoxi (1 eq.) en DCM a 0°C se agrega por goteo BCl_3 (1M en DCM, 2.2 eq.) o BBr_3 (1M en DCM, 2.2 eq.), y la mezcla se agita a 0°C durante 45 min a 3 h. El medio de reacción se vierte en una mezcla 0.1 N ac. de HCl/hielo/DCM, y la capa acuosa se extrae con DCM y algunas gotas de MeOH. La fase orgánica se seca sobre un desecante y se filtra, o se pasa a través de un separador de fases. El filtrado luego se concentra, y el residuo o bien se usa como tal, o se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr el intermediario esperado.

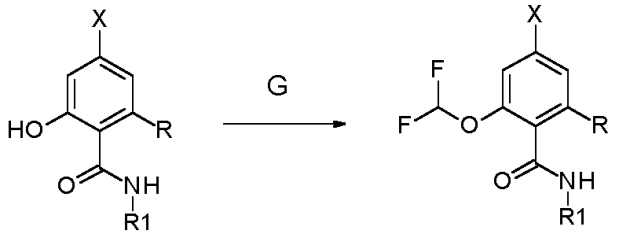
Síntesis ilustrativa de ***Int. 56.***



A una solución de **Int. 53** (400 mg, 1.95 mmol) en DCM (26.7 ml) a 0°C se agrega por goteo 1M BCl_3 en DCM (4.3 ml, 4.29 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 3 h. La reacción se vierte en una mezcla 0.1N ac. de HCl/ hielo/DCM. La capa acuosa se extrae con DCM con varias gotas de MeOH. La capa orgánica se pasa a través de un separador de

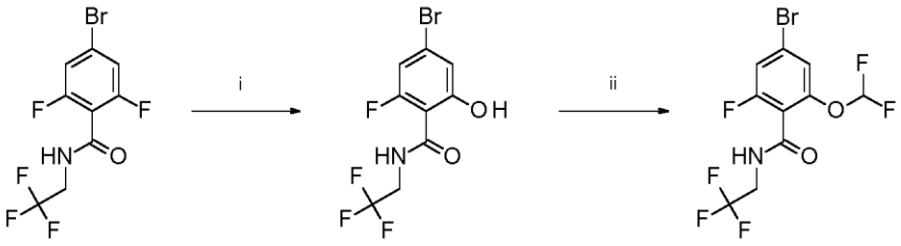
fases, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM, luego, con un gradiente de 0 a 40% de EtOAc en heptano) a fin de lograr **Int. 56.**

1.2.7. Método G: Difluorometilación de un intermediario de fenol.

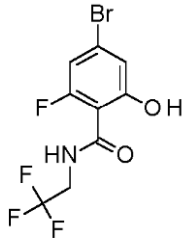


A una solución de intermediario de fenol (1 eq.) en ACN a 0°C se agrega una solución fría de KOH (10 eq.) en agua (agua/ACN 1/1 concentración final). Se agrega dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 1.4 eq.) por goteo, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. La reacción se trabaja al final de la adición, o se agita durante 30 min a 0°C. Se agrega agua, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas o bien se secan sobre $MgSO_4$ y se filtran, o se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se usa como tal o se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 15.***



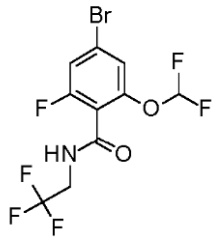
Etapa i: 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.



A una solución de **Int. 44** (300 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.) en DMSO (459 µl) se agrega una solución 4M ac. de NaOH (521 µl, 2.36 mmol, 2.5 eq.). La mezcla se agita a 90°C durante 20 h. El medio de reacción se enfría hasta TA, y se agrega HCl 2M para alcanzar pH 3. Se produce la precipitación, y la suspensión se agita durante 5 min. A continuación, el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida. El sólido se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente 0 a 10% EtOAc en heptano) a fin de lograr el producto esperado.

LCMS: MW (calc.): 316.1; m/z MW (obs.): 314.0/316.1 (M-H).

Etapa ii: Int. 15.



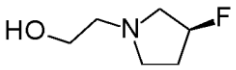
A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida (150 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) en ACN (750 µl) a 0°C se agrega una solución fría de KOH (266 mg, 4.75 mmol, 10 eq.) en agua (750 µl). Se agrega dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 118 µl, 0.66 mmol, 1.4 eq.) por goteo mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. Al final de la adición, el medio de reacción se entibia hasta TA y se diluye con agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc 0 a 20% en heptano) a fin de obtener **Int. 15.**

1.2.8. Método H: Alquilación de amina.

A una solución de la amina (1 eq.) en ACN seco se agregan bromoetanol (CAS# 540-51-2, 1.1 eq.) y K_2CO_3 (1.5 eq.), y la mezcla se agita durante 20 h a 4 días a TAl. La mezcla de reacción se diluye con agua, se ajusta el pH a 7, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material bruto se purifica por

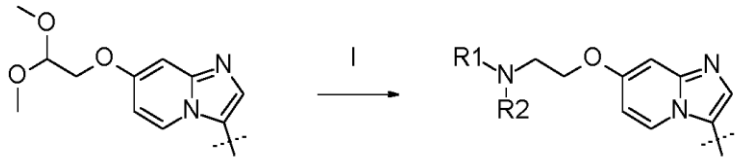
medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 63.***



Se colocan clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina (CAS# 136725-53-6; 100 mg, 0.80 mmol), 2-bromoetanol (CAS# 540-51-2; 62.1 µl, 0.88 mmol) y K_2CO_3 (660.7 mg, 4.78 mmol) en ACN seco (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El medio de reacción se diluye con agua, se ajusta el pH a 7, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 7% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 63.**

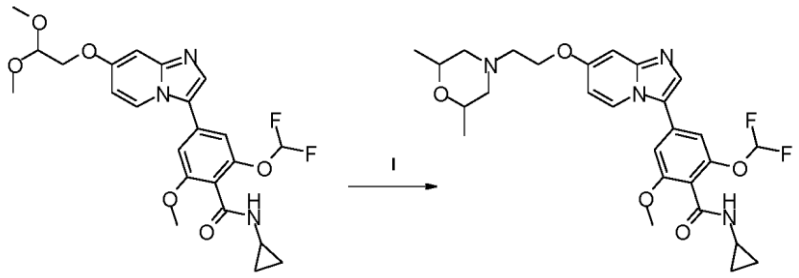
1.2.9. Método I: Desprotección de aldehído y aminación reductora con o sin Et_3N.



Una solución del aldehído desprotegido (1 eq.) en una mezcla de DCM/TFA 1/1 se agita a TA durante 4 a 5 h, antes de concentrarse. El residuo se recoge en tolueno, y el solvente se evapora hasta sequedad. El residuo bruto luego se disuelve

en DCM, y se agregan la amina (1.5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 1.5 eq.). Opcionalmente, puede agregarse Et_3N (1.5 eq.) a la mezcla. La mezcla de reacción luego se agita a TA durante 2 h a 20 h. El medio de reacción o bien se concentra o se apaga con NaOH ac. (solución 1N o 2N ac.), se extrae con DCM y se pasa a través de un separador de fases. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice o por HPLC preparatoria a fin de lograr el compuesto esperado.

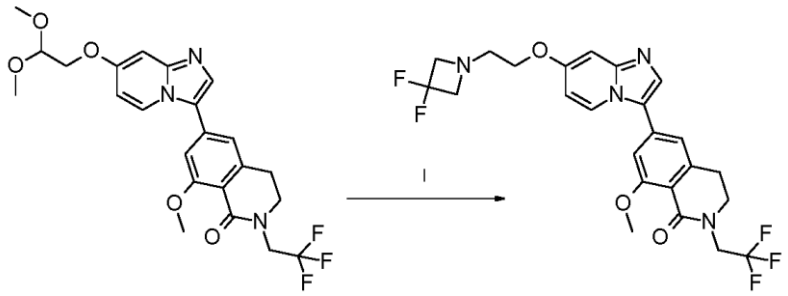
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 177*** *(sin* Et_3N*).*



Una solución de **Int. 18** (200 mg, 0.42 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (3 ml) se agita a TA durante 5 h, antes de concentrarse. El residuo se recoge en tolueno, y el solvente se evapora hasta sequedad. Parte del residuo bruto (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) luego se disuelve en DCM (2 ml), y se agregan 2.6-dimetilmorfolina (CAS# 141-91-3; 19 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agita a TA durante la noche y luego se hidroliza con 1 N ac. NaOH. La fase acuosa se extrae con DCM y se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo bruto se purifica por medio de la

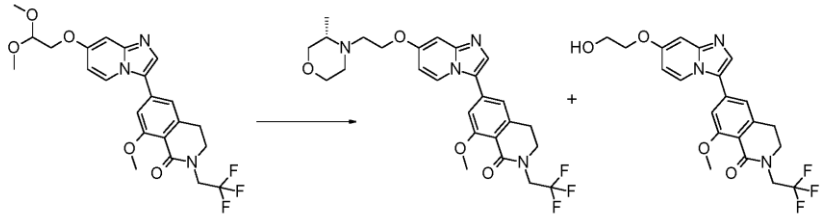
HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 177.**

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 244*** *(con* Et_3N*).*



A una solución de **Int. 31** (150 mg, 0.31 mmol) en DCM seco (2 ml) se agrega TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 5 h antes de concentrarse. El residuo se recoge en tolueno, y el solvente se evapora hasta sequedad. A una solución de este último intermediario (50 mg, 0.10 mmol) en DCM seco (2 ml) se agregan clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAS# 288315-03-7; 13.5 mg, 0.16 mmol), Et_3N (22 µl, 0.16 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0.16 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El solvente se elimina a presión reducida, y el material bruto se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 244.**

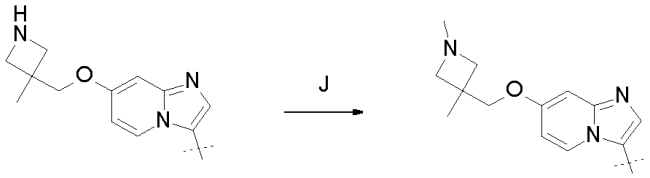
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 257*** *y* ***Comp. 258*** *(con* Et_3N*).*



A una solución de **Int. 31** (150 mg, 0.31 mmol) en DCM seco (2 ml) se agrega TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se

agita a TA durante 5 h antes de concentrarse. El residuo se recoge en tolueno, y el solvente se evapora hasta sequedad. A una solución de este último intermediario (75 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en DCM seco (3 ml) se agregan clorhidrato de (3S)-3-metilmorfolina (CAS # 1022094-03-6; 24 mg, 0.23 mmol), Et_3N (33 µl, 0.23 mmol, 1.5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (49 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche y luego se hidroliza con NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se extrae con DCM y se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea sobre un cartucho Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con un gradiente de AcOEt 0 a 100% en heptano, luego, un gradiente de MeOH 0 a 4% en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado, **Comp. 257**, y **Comp. 258** como un subproducto de la reacción.

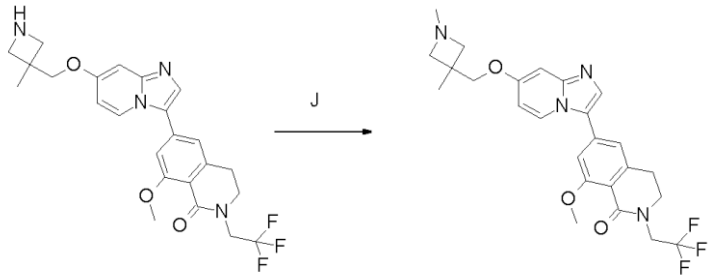
1.2.10. Método J: Metilación de un derivado de azetidina por aminación reductora.



A una solución del derivado de azetidina (1 eq.) en DCM se agregan formaldehído (37% en agua, 5.5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 1.4 eq.). Puede también agregarse Et_3N (1.4 eq.). La mezcla se agita a TA durante 20 h, y los solventes se concentran hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de

la HPLC preparatoria a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 253.***



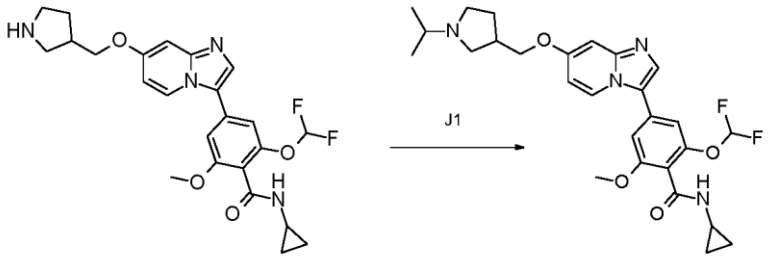
A una solución de **Comp. 251** (33 mg, 0.7 mmol, 1 eq.) en DCM (1.5 ml) se agregan formaldehído (37% en agua, 27 µl, 5.5 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (22 mg, 0.10 mmol, 1.4 eq.) y Et_3N (15 µl, 0.10 mmol, 1.4 eq.). La mezcla se agita a TA durante 20 h, y los solventes se concentran hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 253.**

1.2.11. Método J1: Alquilación de aminas por aminación reductora.

A una solución de derivado de amina (1 eq.) en THF o acetona se agregan 2 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 2 a 5 eq.), seguido de la adición de un derivado de cetona (2 a 10 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA y se agita durante 2 a 72 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante la cromatografía

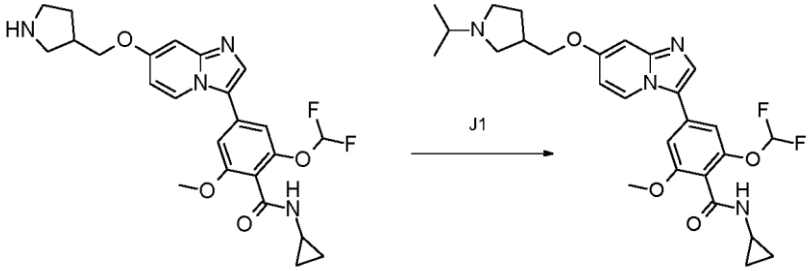
instantánea en gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 287.***



El **Int. 99** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) se disuelve en acetona seca (2 ml), y se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega $NaBH(OAc)_3$ (89.7 mg, 0.42 mmol, 2 eq.). Se deja entibiar la mezcla de reacción hasta TA y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo bruto se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 287.**

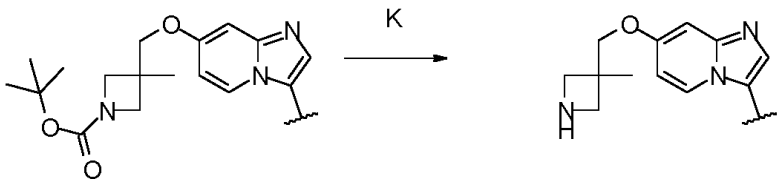
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 288.***



El **Int. 99** (82 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml), y se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de

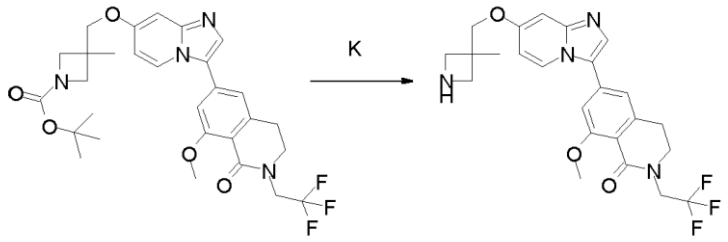
reacción se enfría en un baño de hielo, y se agregan oxetan-3-ona (CAS# 6704-31-0; 125 mg, 1.7 mmol, 10 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (73.6 mg, 0.34 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA y se agita durante 2 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua, y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo bruto se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 288.**

1.2.12. Método K: Escisión de Boc usando TFA.



A la amina Boc-protegida (1 eq.) en DCM se agrega TFA (DCM/TFA 1/1); la mezcla se agita a TA durante 1.5 h a 2 h, y los solventes se evaporan al vacío. El residuo o bien se purifica directamente por HPLC preparatoria a fin de obtener el compuesto objetivo, o se recoge en agua y NaOH ac. 1 N y se extrae con una mezcla de EtOAc/*i*-PrOH. Las fases orgánicas obtenidas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta sequedad. El residuo luego se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 251.***

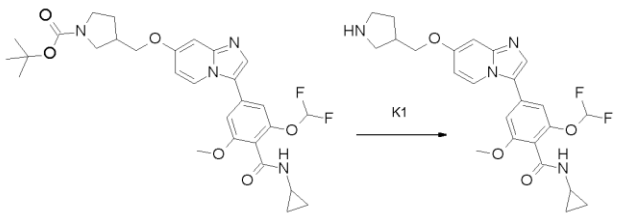


A una solución de **Comp. 249** (80 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agrega TFA (1 ml), y la mezcla se agita a TA durante 2 h. Los solventes se evaporan al vacío, y el residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr el compuesto esperado.

1.2.13. Método K1: Escisión de Boc usando HCl

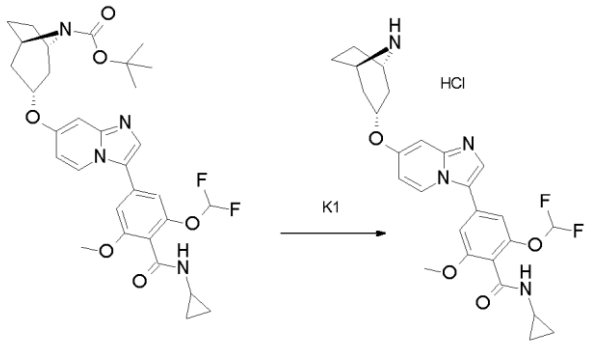
A la amina Boc-protegida (1 eq.) se agrega HCl, 4 N, en 1.4-dioxano. La mezcla se agita a TA durante 2 h. Los solventes se evaporan al vacío, a fin de lograr el producto esperado como la sal de clorhidrato, o se lleva a cabo un trabajo alternativo: el residuo se disuelve en DCM, luego, se agregan agua y una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan al vacío a fin de lograr el producto esperado como una base libre.

Síntesis ilustrativa de ***Int. 99.***



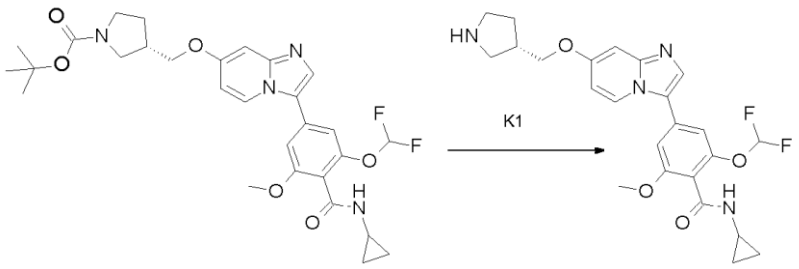
Terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato (282 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4 N en 1.4-dioxano (2 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una solución ac. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr **Int. 99**.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 270.***



Se agrega HCl, 4N en 1.4-dioxano (1.84 ml) a terc-butil (1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida a fin de lograr **Comp. 270**.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 314.***

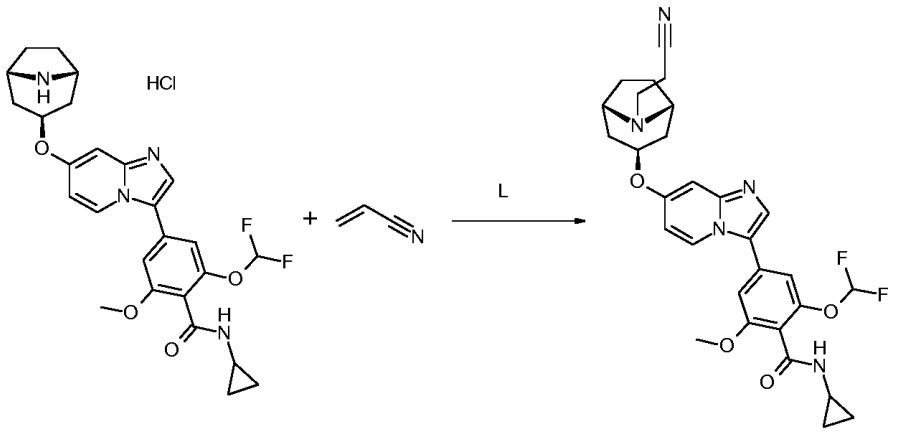


Terc-butil (3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato (446 mg, 0.78 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4 N, en 1.4-dioxano (3 ml), y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una solución ac. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr **Comp. 314**.

1.2.14. Método L: Adición de Michael.

A una mezcla de derivado de amina (base libre o sal de clorhidrato, 1 eq.) y derivado de acrilonitrilo (14.7 a 20 eq.) se agrega DIPEA (2 a 4.8 eq.). La mezcla se agita a TA de 2 a 18 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 271.***



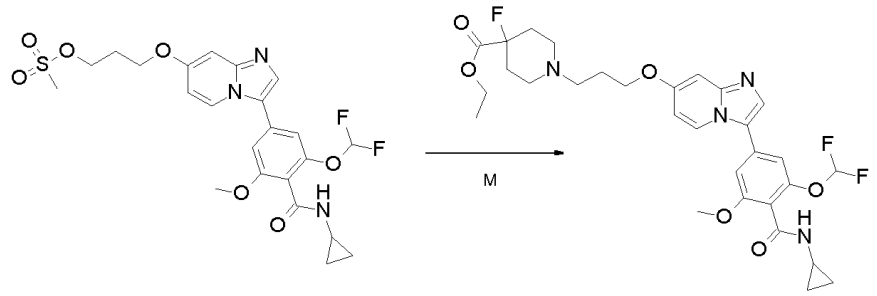
A una mezcla de **Comp. 270** (40 mg, 0.075 mmol, 1 eq.) y acrilonitrilo (CAS# 107-13-1; 0.980 ml, 1.5 mmol, 20 eq.) se agrega DIPEA (0.064 ml, 0.36 mmol, 4.8 eq.). La mezcla se agita a TA durante 18 h. La mezcla de reacción luego se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr el producto esperado **Comp. 271**.

1.2.15. Método M: Desplazamiento de mesilato.

Una suspensión de derivado de mesilato (1 eq.), derivado de amina (1.2 a 2.0 eq.), yoduro de potasio (1.1 a 1.3 eq.) y $NaHCO_3$ (2.2 a 3.2 eq.) se agita en DMF a 85°C durante 2 a 5 h. La mezcla se enfría hasta TA, se diluye con EtOAc y se lava con una sol. sat. de $NaHCO_3$ ac. Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta sequedad. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice

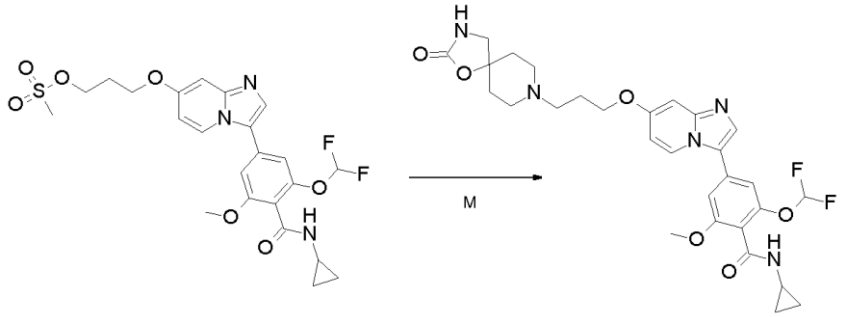
o HPLC preparatoria logra el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 363.***



Una suspensión de **Comp. 333** (50 mg, 0,093 mmol, 1 eq.), cloruro de etil 4-fluoropiperidin-1-io-4-carboxilato (CAS# 845909-49-1; 23.7 mg, 0.112 mmol, 1.2 eq.), yoduro de potasio (20.3 mg, 0.121 mmol, 1.3 eq.) y $NaHCO_3$ (23.5 mg, 0.280 mmol, 3 eq.) en DMF seca (0.7 ml) se agita a 85°C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta TA, se diluye con EtOAc (20 ml) y se lava con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto bruto resultante se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 7% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 363.**

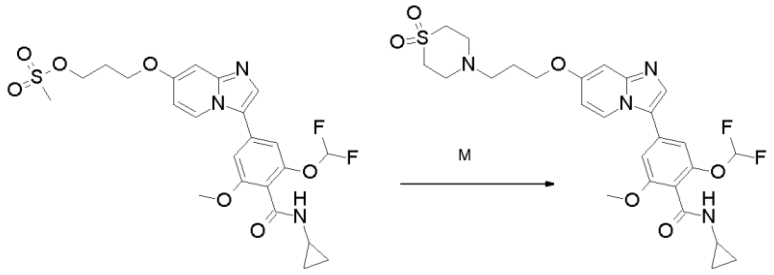
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 324.***



Una suspensión de **Comp. 333** (45.0 mg, 0.0848 mmol, 1

eq.), clorhidrato de 1-oxa-3.8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (CAS# 5052-96-0; 27.8 mg, 0.144 mmol), $NaHCO_3$ (22.8 mg, 0.271 mmol, 3.2 eq.) y yoduro de potasio (17.1 mg, 0.102 mmol, 1.2 eq.) en DMF seca (1 ml) se agita a 85°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se diluye con 1 ml de DMF, y se filtra. El filtrado se evapora, y el producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/(DCM/MeOH/NH_3 en agua, 90/9.5/0.5) 100/0 a 25/75). El residuo obtenido después de la evaporación se disuelve en 1 ml de DCM y se concentra a fin de lograr **Comp. 324.**

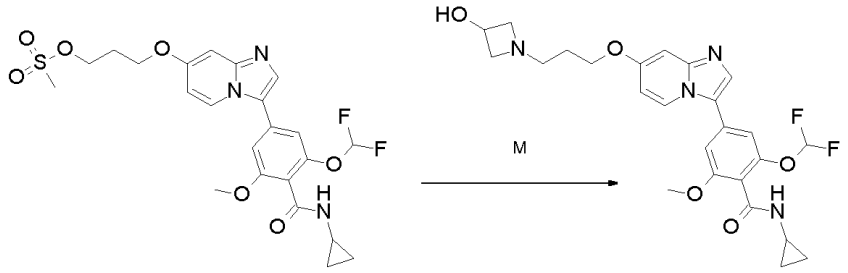
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 331.***



A una solución de **Comp. 333** (121 mg, 0,226 mmol, 1 eq.) en DMF seca (2 ml) se agregan tiomorfolina 1.1-dióxido (CAS# 39093-93-1; 35.8 mg, 0.259 mmol, 1.5 eq.), yoduro de potasio (45.4 mg, 0.271 mmol, 1.2 eq.) y $NaHCO_3$ (56.9 mg, 0.677 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 2 h, luego se enfría hasta TA, se diluye con EtOAc (15 ml) y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El filtrado se evapora, y el producto bruto se purifica

por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 1–8% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 331.**

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 286.***

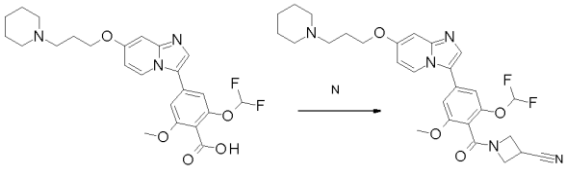


Una suspensión de **Comp. 333** (100 mg, 0.186 mmol, 1 eq.), azetidin-3-ol (CAS# 45347-82-8; 28.7 mg, 0.373 mmol), yoduro de potasio (34.4 mg, 0.205 mmol, 1.1 eq.) y $NaHCO_3$ (34.5 mg, 0.410 mmol, 2.2 eq.) se agita en DMF seca (1 ml) a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con 1 ml de DMF y se filtra. El solvente del filtrado se evapora, y el producto bruto resultante se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 286.**

1.2.16. Método N: Acoplamiento peptídico.

A una solución de derivado ácido (1 eq.) en DMSO seco se agregan HATU (2 eq.) y DIPEA (3 a 6 eq.). La mezcla se agita a TA durante 5 min, y luego se agrega el derivado de amina (2,0 eq.). La mezcla se agita a TA durante 2–18 h y luego se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 357.***

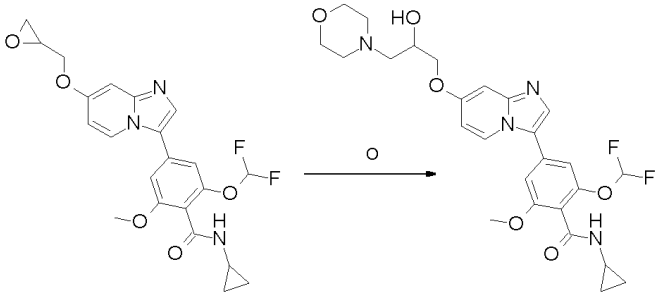


A una solución de **Int. 94** (43 mg, 0.090 mmol, 1 eq.) en DMSO seco (0.5 ml) se agregan HATU (41 mg, 0.179 mmol, 2 eq.) y DIPEA (47 µl, 0.269 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita a TA durante 5 min, y luego se agrega clorhidrato de 3-cianoazetidina (CAS# 345954-83-8; 21 mg, 0.178 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agita a TA durante 2 h y luego se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 357**.

1.2.17. Método O: Aminólisis de epóxido.

El derivado epóxido se disuelve en DMSO, y luego se agrega agua o ACN, seguido del derivado de amina (1.2 a 5.eq.) y, opcionalmente, Et_3N (5 eq.), cuando el derivado de amina es una sal. La mezcla de reacción se agita a TA durante 18 a 72 h y luego se diluye con EtOAc. Se agregan agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice logra el producto esperado.

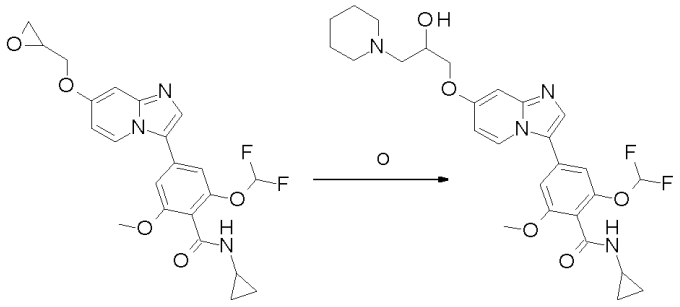
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 330.***



El **Int. 92 (**250 mg, 0.561 mmol, 1 eq.) se disuelve en DMSO (10 ml), y se agrega agua (10 ml), seguida de morfolina (CAS# 110-91-8; 242 µl, 2.81 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción

se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/(DCM/MeOH/NH_3 en agua 90/9.5/0.5) 100/0 a 20/80) a fin de lograr **Comp. 330.**

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 321.***



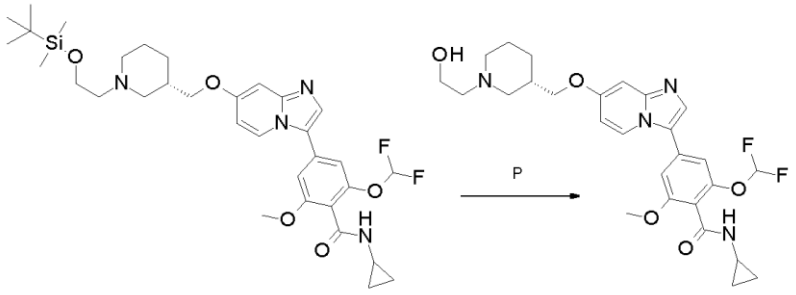
El **Int. 92** (25 mg, 0.056 mmol, 1 eq.) se disuelve en DMSO (0.5 ml), y se agrega agua (1 ml) seguida de piperidina (CAS# 110-89-4; 6.65 µl, 0.067 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 48 h. Se agrega otra porción de piperidina (6.65 µl, 0.067 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 48 h. Se agrega otra porción de piperidina (6.65 µl, 0.067 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 18 h, se diluye con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran

y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/(DCM/MeOH/NH_3 en agua, 90/9.5/0.5) 0 a 80%) a fin de lograr **Comp. 321.**

1.2.18. Método P: Desprotección de sililo.

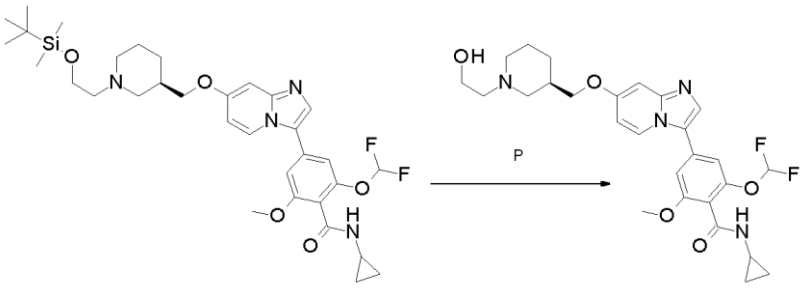
El derivado silil éter (1 eq.) se disuelve en CAN, y se agrega agua seguida de tres gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. La purificación por HPLC preparatoria logra el producto esperado.

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 340.***



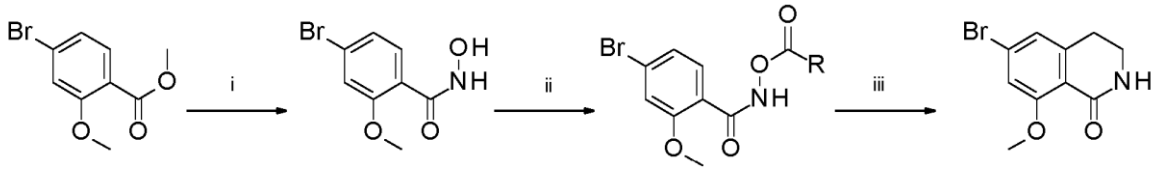
4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (66 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl) seguido de 3 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 340.**

Síntesis ilustrativa de ***Comp. 370.***



4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (63 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl), seguida de 3 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMF (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 370.**

1.2.19. Método Q: Sintesis de 3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinonas por activación de C-H catalizada por Rh.



1.2.19.1. Etapa i: 4-bromo-2-metoxi-bencenocarbohidroxámico.

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (CAS# 139102-34-4; 1 eq.) e hidroxilamina (50% en peso en agua; 10 eq.) se calienta a 60 a 63 °C durante 5 h a 17 h. La mezcla

de reacción luego se enfría hasta TA. La suspensión se filtra, y el sólido se enjuaga con agua a fin de lograr 4-bromo-2-metoxi-bencenocarbohidroxámico.

1.19.2. Etapa ii: Acil hidroxamatos.

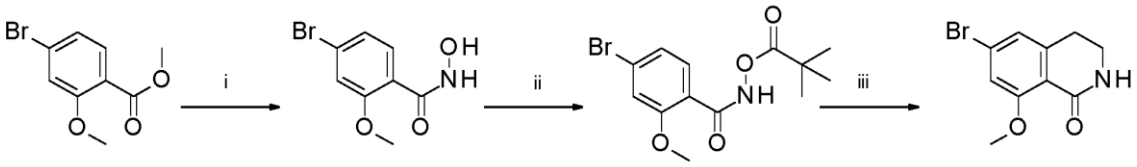
A una solución de 4-bromo-2-metoxi-bencenocarbohidroxámico (1.0 eq.) en THF o MTBE se agrega trietilamina (1.05 a 1.1 eq.). La mezcla de reacción se enfría hasta 10°C, y se agrega por goteo cloruro ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo o cloruro de benzoílo; 1.0 a 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 1 a 3 h a 20°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc o MTBE. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a fin de lograr el producto deseado. Alternativamente, se realiza un intercambio de solventes con heptano en lugar del lavado acuoso, los solventes se evaporan parcialmente, y el producto deseado se precipita y se filtra.

1.19.3. Etapa iii: ***Int.*** *40.*

En un reactor a presión se agregan el acil hidroxamato (1.0 eq.), K_2CO_3 (0.3 eq.), ácido piválico (1 eq.), dímero de cloruro de pentametilciclopentadienil rodio (III) (CAS# 12354-85-7; 2.5 mol%) en *i*-PrOH. La mezcla resultante se coloca bajo vacío durante 10 segundos. Se carga gas etileno bajo 300 a 400 kPa (3 a 4 bar), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 20°C durante 12 a 24 h. El residuo bruto

se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice o por resuspensión (agua/heptano) a fin de lograr **Int. 40.**

*Síntesis ilustrativa de **Int. 40** mediante [(4-bromo-2-metoxi-benzoil)amino] 2,2-dimetilpropanoato.*



Etapa i: 4-bromo-*N*-hidroxi-2-metoxibenzamida.

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (CAS# 139102-34-4; 4,328 mol, 1 eq.) en hidroxilamina (50% en peso en agua, 2859 ml, 10 eq.) se calienta a 60 a 63°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, y se filtra la suspensión. El sólido se lava con agua (10 L) y se seca a 50°C en un horno al vacío a fin de lograr 4-bromo-*N*-hidroxi-2-metoxibenzamida.

LCMS: MW (calc.): 246.1; m/z MW (obs.): 246.0/248,0 (M+H).

Etapa ii: 4-bromo-2-metoxi-*N*-(pivaloiloxi)benzamida,

En un único reactor de proceso con camisa cargado con metil terc-butil éter (10.3 L) se agregan 4-bromo-*N*-hidroxi-2-metoxibenzamida (1030 g, 4.186 mol, 1.0 eq.) y Et_3N (613 ml, 4.40 mol, 1.05 eq.). La suspensión resultante se enfría a 10°C, y se agrega por goteo cloruro de 2.2-

dimetilpropanoílo (521 ml, 4.23 mol, 1.01 eq.) de modo de mantener la temperatura de la reacción por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se agita a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrae con agua (2×3 L). Las capas acuosas combinadas se extraen con MTBE (1 L). Todas las capas de MTBE se combinan, y se agrega heptano (4 L). La fase orgánica se concentra hasta que todo el MTBE es eliminado, en cuyo momento se obtiene una suspensión. El sólido se filtra y se seca a fin de lograr 4-bromo-2-metoxi-*N*-(pivaloiloxi)benzamida.

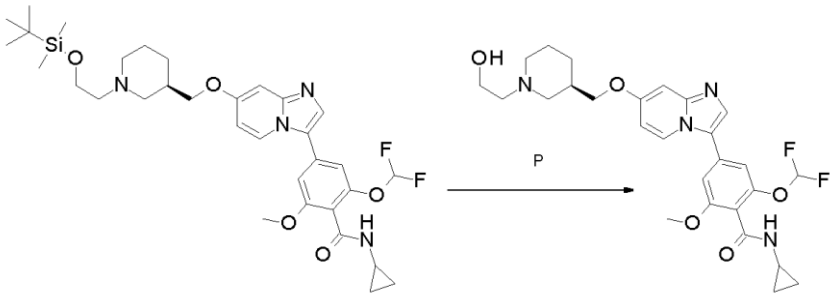
LCMS: MW (calc.): 330.2; m/z MW (obs.): 330.0/332.0 (M+H).

Etapa iii: **Int. 40.**

En un recipiente a presión de 2 L se agregan 4-bromo-2-metoxi-*N*-(pivaloiloxi)benzamida (200 g, 0.606 mol, 1.0 eq.), K_2CO_3 (25.1 g, 0.182 mol, 0.3 eq.), ácido piválico (62 g, 0.606 mol, 1 eq.), dímero de cloruro de pentametilciclopentadienil rodio (III) (CAS# 12354-85-7; 9.4 g, 15.14 mmol, 2.5 mol%) en *i*-PrOH (1 L). La mezcla resultante se coloca bajo vacío durante 10 segundos. Se agrega gas etileno bajo 300 a 400 kPa (3 a 4 bar), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 20°C durante 17 h. Dos reacciones idénticas se combinan para el trabajo. Las mezclas de reacción combinadas se concentran; se agregan heptano (700 ml) y agua (700 ml), y la mezcla resultante se agita a 20°C durante 1 h. El precipitado se filtra y se lava con heptano (500 ml) a fin de lograr **Int. 40.**

LCMS: MW (calc.): 256.1; m/z MW (obs.): 256.1/258.0 (M+H).

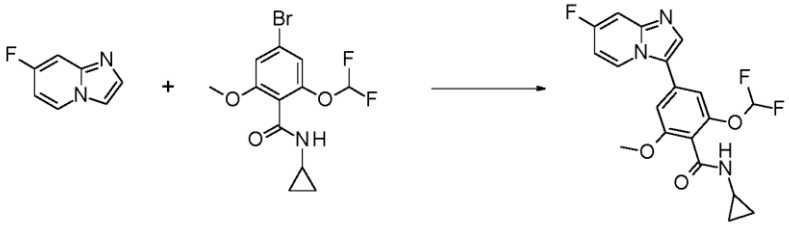
Síntesis ilustrativa de ***Comp. 370.***



4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (63 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl) seguida de 3 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMF (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 370.**

Ejemplo 2. Preparación de los compuestos de la invención.

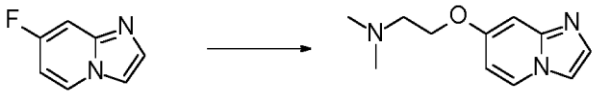
2.1. Int. 1.



Una solución de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (CAS#

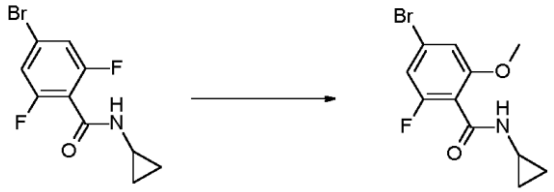
1260903-17-0; 2 g, 14.7 mmol) en DMAC seco (40 ml) se desgasea con N_2, y luego se agregan **Int. 11** (6 g, 17.6 mmol), KOAc (4.3 g, 44.1 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4; 600 mg, 0.73 mmol). La mezcla se desgasea con N_2 durante 10 min y luego se agita a 110 °C durante 4 h. El medio de reacción se filtra, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 2% MeOH en EtOAc) a fin de obtener un sólido que se tritura en EtOH a fin de lograr **Int. 1**.

2.2. Int. 3.



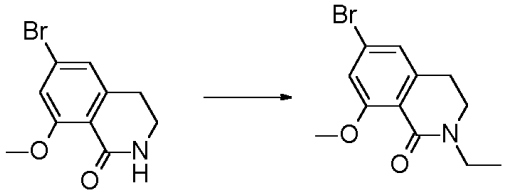
A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (CAS# 108-01-0; 890 µl, 8.81 mmol) en DMF seca (8 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 352 mg, 8.81 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega 7-fluoroimidazo[1.2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0; 200 mg, 1.47 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4.5 h. El medio de reacción se apaga con una mezcla de agua y solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se diluye con EtOAc. Se separan las fases, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se tritura en DCM, se filtra, se enjuaga con pentano, y el filtrado se concentra a fin de lograr **Int. 3**.

2.3. Int. 4.



Una mezcla de **Int. 88** (1 g, 3.62 mmol, 1 eq.) y metóxido de sodio (0.23 g, 4.35 mmol, 1.2 eq.) en DMSO (5 ml) se calienta a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua (50 ml). El sólido formado se filtra, se lava con agua, y se seca a fin de obtener **Int. 4**.

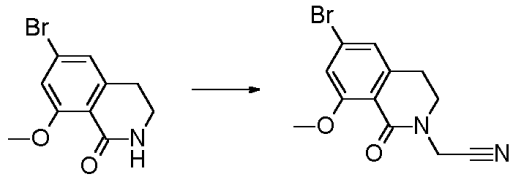
2.4. Int. 5.



A una solución de **Int. 40** (300 mg, 1.17 mmol) en THF seco (6 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 52 mg, 1.29 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 45 min. Se agrega yodoetano (104 µl, 1.29 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. Se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 25 mg, 0.62 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 20 min. Se agrega yodoetano (104 µl, 1.29 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La reacción se apaga con agua, el THF se concentra, y la suspensión se

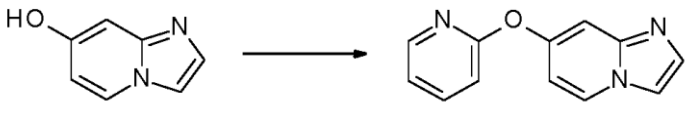
extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se pasan a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en heptano) a fin de lograr **Int. 5**.

2.5. Int. 8.



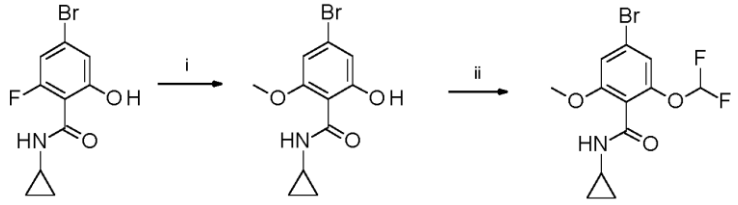
A una solución de **Int. 40** (300 mg, 1.17 mmol) en THF seco (6 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 70 mg, 1.76 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 45 min. Se agrega 2-bromoacetonitrilo (CAS# 590-17-0; 123 µl, 1.76 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. La reacción se apaga con una solución sat. ac. de NH_4Cl y agua. El THF se elimina al vacío, y la suspensión se extrae con EtOAc. La fase orgánica se pasa a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 3% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 8**.

2.6. Int. 10.

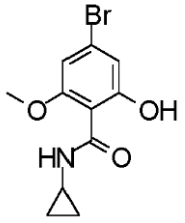


A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (CAS# 896139-85-8; 100 mg, 0.745 mmol) en NMP seco (3 ml) se agregan 2-fluoropiridina (CAS# 372-48-5; 218 mg, 2.24 mmol) y K_2CO_3 (309 mg, 2.24 mmol), y la mezcla se desgasea con N_2 durante 5 min. Luego el vial se sella y se calienta a 160°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. El medio de reacción se apaga con una mezcla de agua y solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 1 a 3% MeOH en DCM) a fin de obtener **Int. 10**.

2.7. Int. 11.



2.7.1. Etapa i: 4-bromo-N-ciclopropilo-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida.



En un reactor de proceso con encamisado único de 15 l, NaOMe (717 g, 13.27 mol, 3.5 eq.) se agrega durante 20 min a una solución de **Int. 42** (1040 g, 3.79 mol, 1 eq.) en DMSO (5

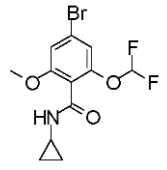
V, 5200 ml) bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C (temperatura de camisa de 20°C a 100°C durante 30 min) y se agita a 250 rpm durante la noche.

La mezcla de reacción se enfría hasta 20°C (temperatura de camisa de camisa, en ascenso de 100°C a 10°C en 45 min), y se agrega HCl 2 N (5.3 L, 10.6 mol, 0.8 eq./NaOMe) en 2 h, mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 30°C. La suspensión se enfría hasta 20°C, se agita durante 15 min y se filtra. La torta se lava con agua (2*2 L, 2*2 V). El sólido se seca en un horno al vacío a 50°C.

En el reactor de 15 L, el sólido bruto (1040 g) se disuelve en acetona (3 L, 3 V). La solución se enfría a 15°C (temperatura de camisa de 20°C a 10°C en 20 min), y se agrega agua (3 L, 3 V) progresivamente durante 30 min. La cristalización se inicia luego de agregar 800 ml de agua. Al final de la adición, la suspensión se enfría hasta 15°C y se agita durante 15 min. La suspensión se filtra, y la torta se lava con agua (2*3 L, 2*3 V). El sólido se seca en un horno al vacío a 50°C a fin de lograr 4–bromo–*N*–ciclopropilo–2–hidroxi–6–metoxi–benzamida.

LCMS: MW (calc.): 286.1; m/z MW (obs.): 286.3 – 288.2 (M+H).

2.7.2. Etapa ii: Int. 11.



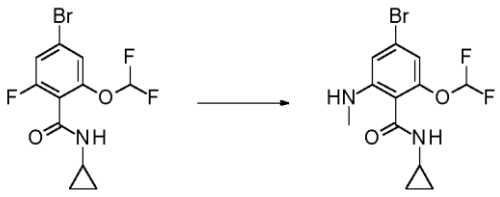
En un reactor de proceso con camisa único de 15 l, se agrega hidróxido de potasio (10 eq., 243 g) a una solución de 4-bromo-*N*-ciclopropilo-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida (1 eq., 124 g) en ACN/agua (ACN/H_2O 1/1, 10 V, 1240 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta 5°C (temperatura de camisa de 20°C a 0°C en 40 min). Dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 2 eq., 154 ml) se agrega puro en un período de 1 h a la solución a 5°C (temperatura de camisa establecida a 0°C), mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 18°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se entibia hasta 20°C y se agita a 20°C durante 30 min.

La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc (3*650 ml, 3*5 V). Las fases orgánicas se combinan y se lavan una vez con NaCl 20% (5 V, 650 ml) y se concentran.

El producto bruto se suspende nuevamente en MTBE (3 V/masa teórica, 400 ml) durante 30 min a 20°C. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con MTBE (140 ml). El sólido se seca a fin de lograr **Int. 11**.

LCMS: MW (calc.): 275,3; m/z MW (obs.): 276,3 (M+H).

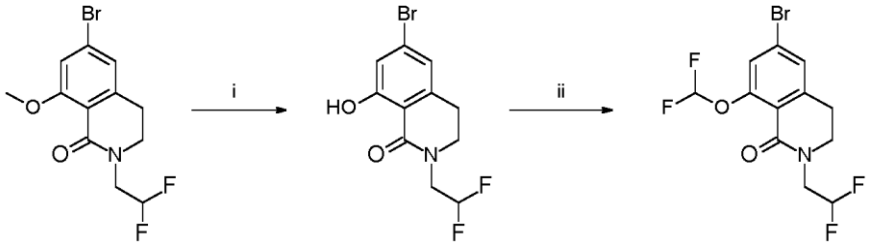
2.8. Int. 13.



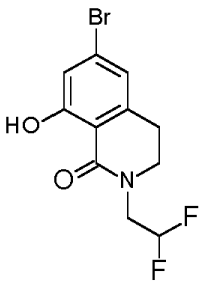
En un matraz equipado con un condensador de reflujo,

se agregan clorhidrato de metilamina (CAS# 593-51-1; 63 mg, 0.93 mmol) y DIPEA (CAS# 7087-68-5; 322 µl, 1.85 mmol) a una solución de **Int. 12** (100 mg, 0.31 mmol) en DMAC seco (1.5 ml). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 1 H, y luego, a 100°C durante 2 días. Se agregan clorhidrato de metilamina (63 mg, 0.93 mmol) y DIPEA (322 µl, 1.85 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se transfiere a un vial, que se sella y se calienta a 100°C durante la noche. La reacción se apaga con agua, aparece un precipitado, y la suspensión se agita durante 10 min antes de filtrar. El sólido se enjuaga con agua a fin de lograr **Int. 13**.

2.9. Int. 14.



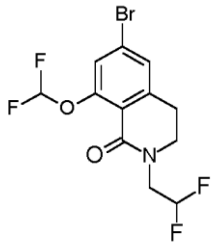
2.9.1. Etapa i: 6-bromo-2-(2,2-difluoroetilo)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.



Se prepara 6-Bromo-2-(2,2-difluoroetilo)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona a partir de **Int. 6** de acuerdo con el método general F usando BBr_3.

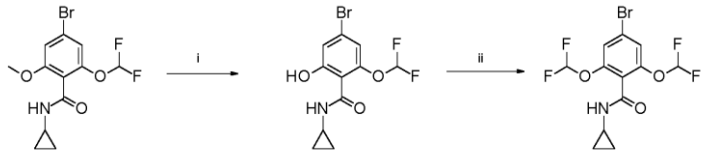
LCMS: MW (calc.): 306.1; m/z MW (obs.): 305.9 (M-H).

2.9.2. Etapa ii: Int. 14.

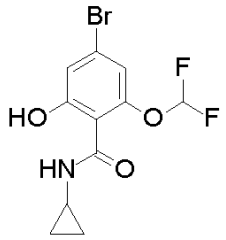


A una solución de 6-bromo-2-(2,2-difluoroetilo)-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (529 mg, 1.73 mmol, 1 eq.) en ACN seco (5 ml) a 0°C se agregan una solución fría de KOH (971 mg, 17.3 mmol, 10 eq.) en agua (2.65 ml) y dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 430 µl, 2.42 mmol, 1.4 eq.) por goteo. La mezcla se agita durante 5 min a 0°C, se agrega EtOAc, y se separan las fases. La capa acuosa se extrae nuevamente con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera antes de evaporarse hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr **Int. 14.**

2.10 .Int. 16.



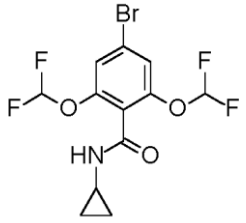
2.10.1. Etapa i: 4-bromo-N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-hidroxi-benzamida.



Se prepara 4-bromo-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-hidroxi-benzamida a partir de **Int. 11** de acuerdo con el método general F usando BCl_3.

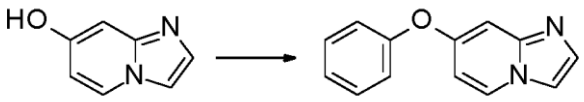
LCMS: MW (calc.): 322.1; m/z MW (obs.): 322.1/324.1 (M+H).

2.10.2. Etapa ii: Int. 16.



Int. 16 se prepara a partir de 4-bromo-*N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-hidroxi-benzamida de acuerdo con el método general G.

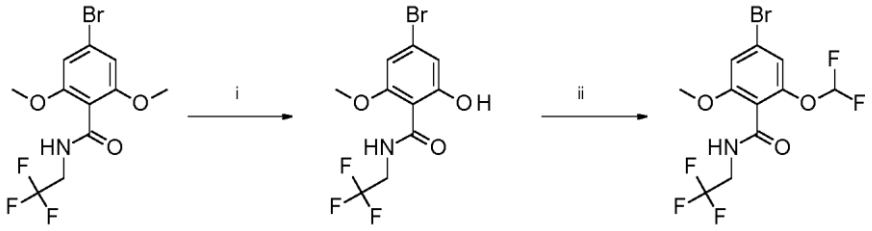
2.11. Int. 17.



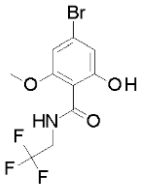
A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (CAS# 896139-85-8; 128 mg, 0.955 mmol) en NMP seco (2 ml) se agrega Cs_2CO_3 (311 mg, 0.955 mmol). La mezcla de reacción se desgasea

con N_2 durante 5 min y se agita a TA durante 45 min. Se agrgan cloruro de cobre (I) (CAS# 7758-89-6; 10 mg, 0.10 mmol) y bromobenceno (CAS# 108-86-1; 100 mg, 0.64 mmol), y la mezcla se agita a 160°C durante 3 h bajo irradiación de microondas. Se agrega cloruro de cobre (I) (10 mg, 0.10 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 160°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Se agrega imidazo[1.2-a]piridin-7-ol (86 mg, 0.64 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 160°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. El medio de reacción se apaga con una mezcla de agua y solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se elimina trazas de NMP bajo inundación de nitrógeno, a fin de lograr **Int. 17** que se usa como tal.

2.12. Int. 19.



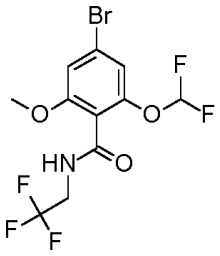
2.12.1. Etapa i: 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.



Se prepara 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida a partir de **Int. 47** de acuerdo con el método general F usando BCl_3.

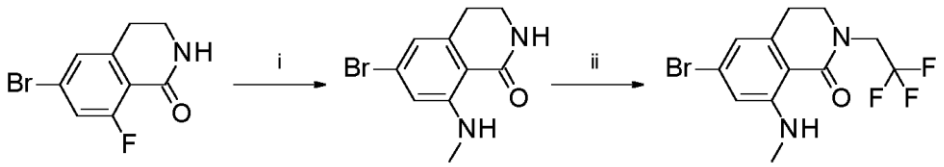
LCMS: MW (calc.): 328.1; m/z MW (obs.): 328.1/330.1 (M+H).

2.12.2. Etapa ii: Int. 19.

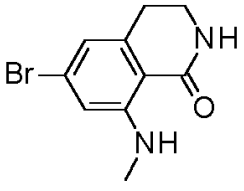


Int. 19 se prepara a partir de 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida de acuerdo con el método general G.

2.13. Int. 20.



2.13.1. Etapa i: 6-bromo-8-(metilamino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.



A una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (CAS# 1242157-15-8; 200 mg, 0.82 mmol) en DMAC (4.0 ml) se agregan clorhidrato de metilamina (CAS# 593-

51-1; 166 mg, 2.46 mmol) y DIPEA (856 µl, 4.92 mmol). El vial se sella, y la mezcla se agita a 100 °C durante 2 días. El medio de reacción se apaga con agua, y se produce la precipitación. La mezcla se agita durante 10 min y luego se filtra. El sólido se enjuaga con agua y se seca a presión reducida durante la noche a fin de lograr el producto esperado 6-bromo-8-(metilamino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

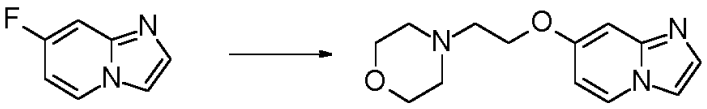
LCMS: MW (calc.): 255.1; m/z MW (obs.): 255.1/257.1 (M+H).

2.13.2. Etapa ii: Int. 20.



Int. 20 se prepara a partir de 6-bromo-8-(metilamino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona siguiendo el método general E con 2,2,2-trifluoroetilo trifluorometansulfonato.

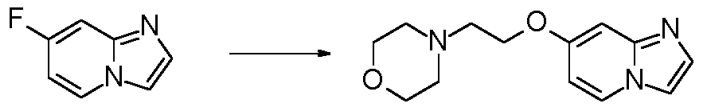
2.14. Int. 25.



A una solución de 2-morfolinoetanol (CAS# 622-40-2; 1.6 ml, 13.2 mmol, 6 eq.) en DMF (22 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 13.2 mmol, 6 eq.) en porciones. Después de agitar durante 30 min a TA, se agrega 7-

Fluoroimidazo[1.2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0, 2.2 mmol, 1.0 eq.), y la mezcla se agita a TA durante 20 h. El medio de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$, se diluye con EtOAc y se agita a TA durante 15 min. El sólido se filtra, y el filtrado se concentra a presión reducida. Al residuo obtenido se agrega pentano, que luego se elimina con una pipeta de Pasteur. Esta operación se realiza 3 veces. El material bruto restante se purifica por medio de la cromatografía instantánea sobre un cartucho Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con un gradiente de MeOH 0 a 10% en DCM) a fin de lograr **Int. 25.**

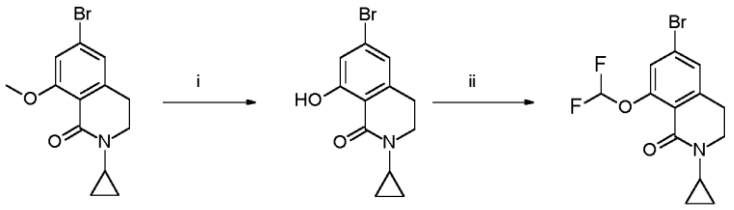
2.15. Int. 26.



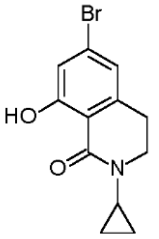
A una solución de **Int. 51** (100 mg, 0.39 mmol, 1 eq.) en DMF (0.2 ml) se agregan 1.1,1-trifluoro-2-yodo-etano (CAS# 353-83-3; 58 µl, 0.59 mmol, 1.5 eq.) y Cs_2CO_3 (192 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.), y la mezcla se agita a 50°C durante 20 h. A continuación, se agrega 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (19 µl, 0.0.20 mmol, 0.5 eq.), y la reacción se agita durante otras 2 h a 50°C. La mezcla de reacción luego se diluye con EtOAc y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo bruto se purifica dos veces por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% de metanol en DCM, luego, 0 a 40%

de EtOAc en heptano) a fin de lograr **Int. 26.**

2.16. Int. 28.

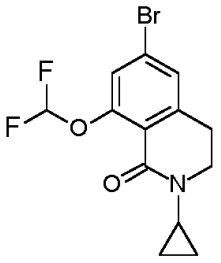


2.16.1. Etapa i: 6-bromo-2-ciclopropilo-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.



Se prepara 6-Bromo-2-ciclopropilo-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona a partir de **Int. 49** siguiendo el método general F usando BBr_3.

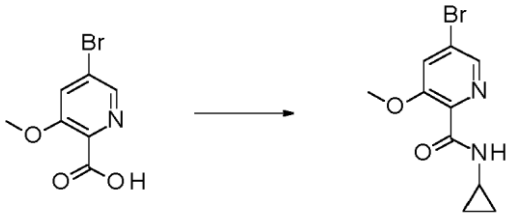
2.16.2. Etapa ii: Int. 28.



A una solución de 6-bromo-2-ciclopropilo-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (99 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) en ACN seco (5 ml) a 0°C se agregan una solución fría de KOH (197 mg, 3.5 mmol, 10 eq.) en agua (5 ml), y luego, dietil

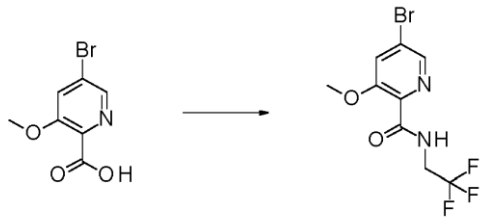
(bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 131 mg, 0.79 mmol, 1.4 eq.), en porciones. La mezcla se deja entibiar lentamente hasta TA y se agita a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr **Int. 28**.

2.17. Int. 33.



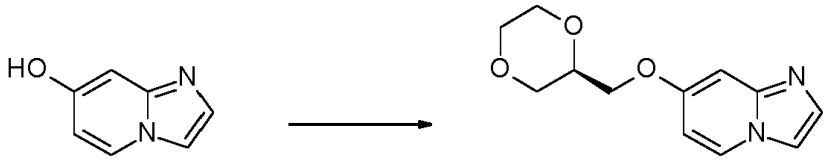
A una solución de ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico (CAS# 1142191-66-9, 60 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) en DMF anhidra (1 ml) se agregan DIPEA (68 µl, 0.39 mmol, 1.5 eq.) y HATU (108 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq.). El medio de reacción se agita a TA durante 1 H, y se agrega ciclopropilamina (CAS# 765-30-0, 22 µl, 0.31 mmol, 1.2 eq.). El medio de reacción se agita a TA durante 20 h antes de concentrarse. El residuo se diluye con DCM, se lava con una solución 1N ac. de NaOH y se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 8/2 a 1/9) a fin de lograr **Int. 33.**

2.18. Int. 34.



A una solución de ácido 5-bromo-3-metoxi-piridina-2-carboxílico (CAS# 1142191-66-9, 500 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.) en DMF anhidra (8.3 ml) se agregan DIPEA (563 µl, 3.23 mmol, 1.5 eq.) y HATU (901 mg, 2.37 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agita a TA durante 30 min, y se agrega clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (CAS# 373-88-6, 350 mg, 2.59 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 20 H y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se diluye con DCM, y se forma un precipitado. El sólido se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 10/0 a 1/1) a fin de lograr **Int. 34**.

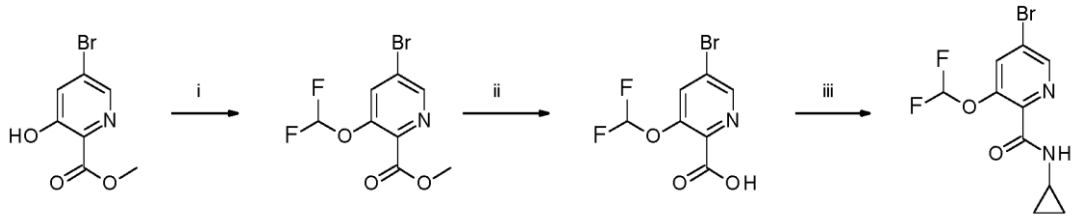
2.19. Int. 36.



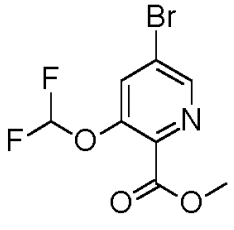
A una solución de [(2S)-1.4-dioxan-2-il]metanol (CAS# 406913-93-7; 635 mg, 5.38 mmol) en DMF seca (13.4 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 215 mg, 5.38

mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega 7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0; 183 mg, 1.34 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Una mezcla de [(2S)-1.4-dioxan-2-il]metanol (159 mg, 1.34 mmol) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 54 mg, 1.34 mmol) en DMF seca (1 ml) se agrega, y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. El medio de reacción se apaga con una mezcla de agua y solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se diluye con EtOAc. Se separan las fases, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 36.**

2.20. Int. 38.



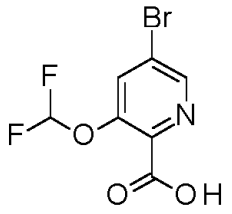
2.20.1. Etapa i: 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxilato de metilo.



5-bromo-3-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (CAS# 1242320-57-5; 50 mg, 0.215 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (CAS# 1895-39-2; 35 mg, 0.26 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0.63 mmol) se mezclan en ACN (1.5 ml), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h. El medio de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y hielo. La mezcla se extrae con DCM, y luego, con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc en heptano) a fin de lograr el producto deseado 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxilato de metilo.

LCMS: MW (calc.): 282.0; m/z MW (obs.): 282.0/284.0 (M+H).

2.20.2. Etapa ii: ácido 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxílico.

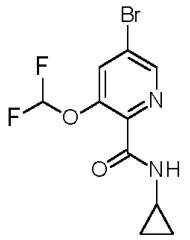


A una solución 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0.11 mmol) en THF/ agua (1 ml/ 1 ml) se agrega $LiOH.H_2O$ (14 mg, 0.32 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 2 h. El THF se evapora, y la suspensión se diluye con agua. La mezcla se acidifica con una solución ac. de 2N

HCl hasta pH 2 y luego se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr el producto deseado ácido 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxílico.

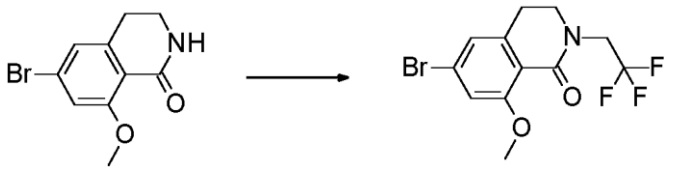
LCMS: MW (calc.): 268.0; m/z MW (obs.): 268.0/270.0 (M+H).

2.20.3. Etapa iii: Int. 38.



A una solución de ácido 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxílico (24 mg, 0.09 mmol) en DMF (0.5 ml) se agregan HATU (38 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq.) y DIPEA (22 µl, 0.13 mmol, 1.5 eq.), y la mezcla se agita a TA durante 15 min. A continuación, se agrega ciclopropilamina (CAS# 765-30-0; 6 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.), y la mezcla se agita durante 17 h a TA. La reacción se hidroliza con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 9/1 a 7/3) a fin de obtener **Int. 38.**

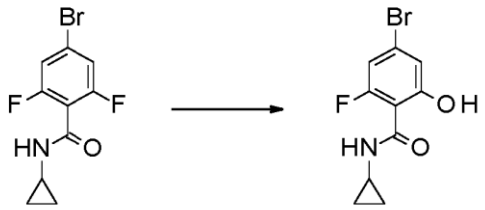
2.21. Int 39 (síntesis alternativa).



Bajo agitación, una solución de **Int. 40** (600 g, 2.34 mol, 1.0 eq.) en THF (2.4 L) se enfría hasta 15°C. Se agrega LiHMDS (1.3 M en THF, 2001 ml, 2.60 mol, 1.11 eq.) por goteo en 1 h, de modo de mantener la temperatura de la reacción por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agita a 20°C durante 2h, y luego se agrega por goteo 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (CAS# 6226-25-1; 429 ml, 2.98 mol, 1.27 eq.) en 10 min, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 10°C, y se agrega por goteo una cantidad adicional de LiHMDS (1.0 M en THF, 200 ml, 0.200 mol, 0.085 eq.) en 15 min. La mezcla de reacción se agita a 20°C durante 30 min. A continuación, se agrega 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (CAS# 6226-25-1; 30 ml, 0.208 mmol, 0.09 eq.) en una porción, y la mezcla de reacción se calienta desde 20°C hasta 65°C en 1 h. La mezcla de reacción luego se enfría hasta 10°C, y se agrega por goteo una soluciónn ac. de 1 N HCl hasta alcanzar pH 1 (~4 L). La suspensión se agita durante 1 h a 20°C, y el THF se evapora por completo a presión reducida. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava dos veces con agua (1.8 L). El

sólido se suspende en MTBE (2 L) y se agita a TA durante 1 h. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con heptano (2 L) y se seca para lograr **Int. 39**.

2.22. Int. 42.



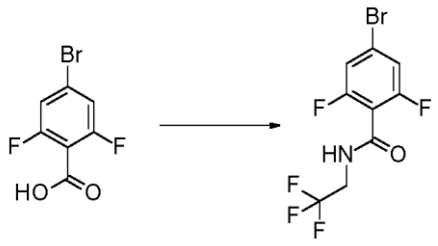
En un reactor con camisa de 15 L, se agrega 4N NaOH ac. (2155 ml, 8.62 mol, 2.5 eq.) en una porción a una solución de **Int. 88** (952 g, 3.45 mol, 1 eq.) en DMSO (2 V, 1,9 L). La suspensión se calienta hasta 90°C (temperatura de camisa de 50°C a 90°C en 20 min, luego, se mantiene a 90°C durante 2 h).

La mezcla de reacción luego se enfría hasta 25°C (temperatura de camisa de 90°C a 5°C durante 45 min), y se agrega HCl 2 N (2.7 L, 5.4 mol, 0.63 eq./NaOH) hasta alcanzar pH 3. La temperatura se mantiene por debajo de 30°C durante la adición de HCl (adición en un período de 20 min y temperatura de camisa establecida a 5°C). La suspensión se agita a 200 rpm durante 2 h mientras la temperatura disminuye hasta 20°C (temperatura de camisa establecida a 5°C). La suspensión luego se filtra. La torta húmeda se lava con agua (dos veces con 2 L, 2*2 V), y el sólido se seca en un embudo fritado durante la noche.

El sólido se seca en un horno al vacío a 50°C durante

3 días a fin de lograr **Int. 42.**

2.23. Int. 44.

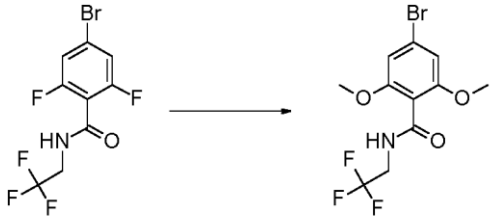


Se agrega ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (90.5 g, 381.86 mmol, 1.0 eq.) a $SOCl_2$ (181 ml, 2 volúmenes, 6.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a reflujo. Después de 6 h de reflujo, se detiene el calentamiento, y la mezcla de reacción se enfría hasta TA y luego se concentra al vacío. El residuo se diluye con tolueno (181 ml, 2 volúmenes) y se concentra para eliminar el cloruro de tionilo residual.

El residuo líquido se diluye con DCM (453 ml, 5 volúmenes). Se agrega clorhidrato de trifluoroetilamina (54.34 g, 400.95 mmol, 1.05 eq.) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de N2, y esta se enfría hasta 5°C. Luego se agrega Et_3N (117.09 ml, 840.08 mmol, 2.2 eq.) por goteo, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 27 °C. La mezcla de reacción luego se agita bajo N_2 a TA durante 14 h. La suspensión se diluye con DCM (1000 ml, 10 volúmenes). La fase orgánica se lava con agua (500 ml, 5 volúmenes) y sat. $NaHCO_3$ (500 ml, 5 volúmenes). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 (100 g), se filtra, se concentra y se tritura con heptano (500 ml, 6 volúmenes). La suspensión se filtra y se lava con heptano (500

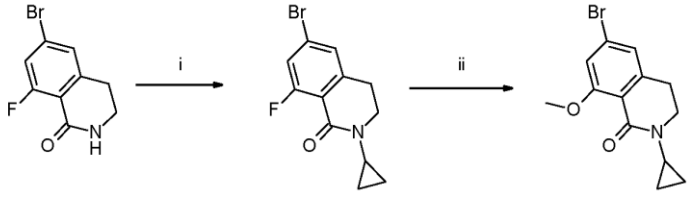
ml, 6 volúmenes), y el sólido se seca a presión reducida, a fin de obtener **Int. 44**.

2.24. Int. 47.

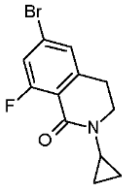


A una solución de **Int. 44** (110.20 g, 346.50 mmol, 1.0 eq.) en NMP (551 ml, 5 volúmenes) bajo N_2 se agrega metóxido de sodio (56.15 g, 1.04 mol., 3 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C. Después de 1.5 h a 90 °C, la mezcla de reacción se enfría hasta TA, se agrega agua (1100 ml, 10 volúmenes), y se produce la precipitación. La suspensión se filtra, y la torta se lava con agua (3*1100 ml). El sólido se seca a 55 °C al vacío (3 días) a fin de lograr el producto esperado **Int. 47.**

2.25. Int. 49.



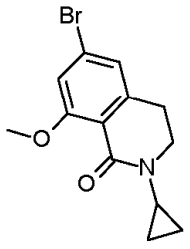
2.25.1. Etapa i: 6-bromo-2-ciclopropilo-8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.



A una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (CAS# 1242157-15-8; 500 mg, 2.05 mmol) en THF seco (20.5 ml) se agregan Et_3N (1.4 ml, 10.2 mmol), piridina (1.3 ml, 16.4 mmol), $Cu(OAc)_2$ (818 mg, 4.10 mmol) y ácido ciclopropilborónico (CAS# 411235-57-9; 528 mg, 6.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante la noche. Se agrega ácido ciclopropilborónico (176 mg, 2,05 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 2 h. El medio de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 60% EtOAc en heptano), dos veces, a fin de lograr el producto esperado 6-bromo-2-ciclopropilo-8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona.

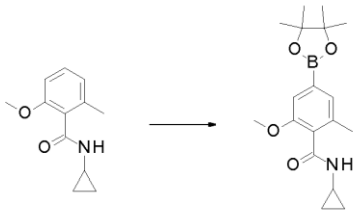
LCMS: MW (calc.): 284.1; m/z MW (obs.): 284.2/286.2 (M+H).

2.25.2. Etapa ii: Int. 49.



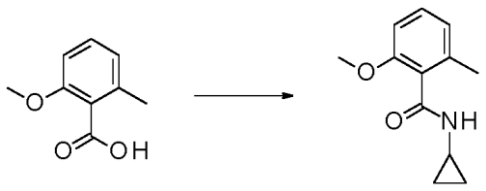
Int. 49 se prepara a partir de 6-bromo-2-ciclopropilo-8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona de acuerdo con el método general D usando MeONa como reactivo.

2.26. Int. 52.



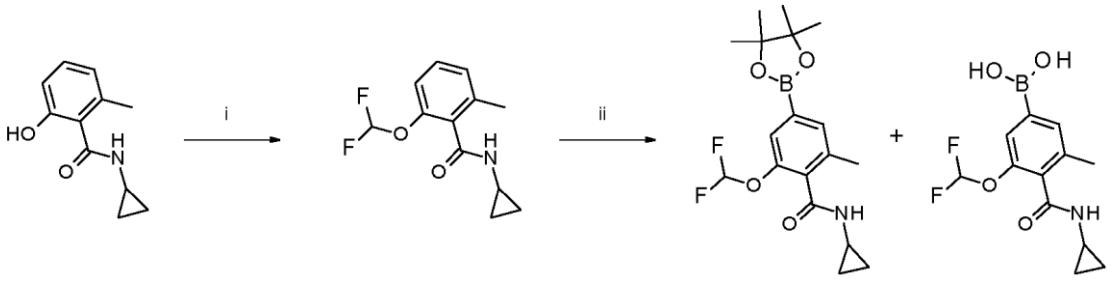
A una solución de **Int. 53** (400 mg, 1.95 mmol, 1 eq.) en THF desgaseado (5.9 ml) se agregan B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 1.24 g, 4.87 mmol, 2.5 eq.), $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (CAS# 12148-71-9; 129 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq.) y BBBPY (CAS# 72914-19-3; 52 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h. Se agregan $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (65 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) y BBBPY (26 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 16 h. Luego se agregan $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (65 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.) y BBBPY (26 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado como una mezcla con **Int. 53** (70% **Int. 52**/30% **Int. 53**).

2.27. Int. 53.

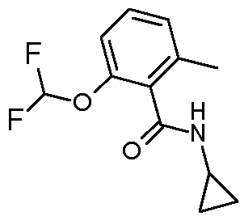


A una solución de ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico (CAS# 6161-65-5; 1.0 g, 6.02 mmol) y HATU (CAS# 148893-10-1; 2.5 g, 6.62 mmol) en DMF seca (37.6 ml) se agrega DIPEA (CAS# 7087-68-5; 3.2 ml, 12.04 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega ciclopropanamina (CAS# 765-30-0; 503 µl, 7.22 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea sobre un cartucho de Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 53.**

2.28. Int. 54.



2.28.1. Etapa i: N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metil-benzamida.

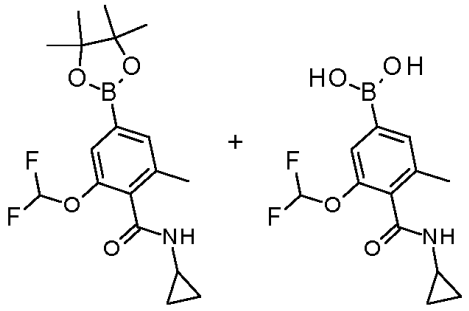


El **Int. 56** (284 mg, 1.49 mmol) se suspende en una mezcla de ACN (1.4 ml)/H_2O (1.4 ml). Se agrega hidróxido de

potasio (833 mg, 14.85 mmol) en porciones a 0°C. A continuación, se agrega dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 528 µl, 2.97 mmol) por goteo, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y luego se deja entibiar hasta TA. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a fin de lograr el compuesto deseado *N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metil-benzamida, que se usa como tal.

LCMS: MW (calc.): 241.2; m/z MW (obs.): 242.3 (M+H).

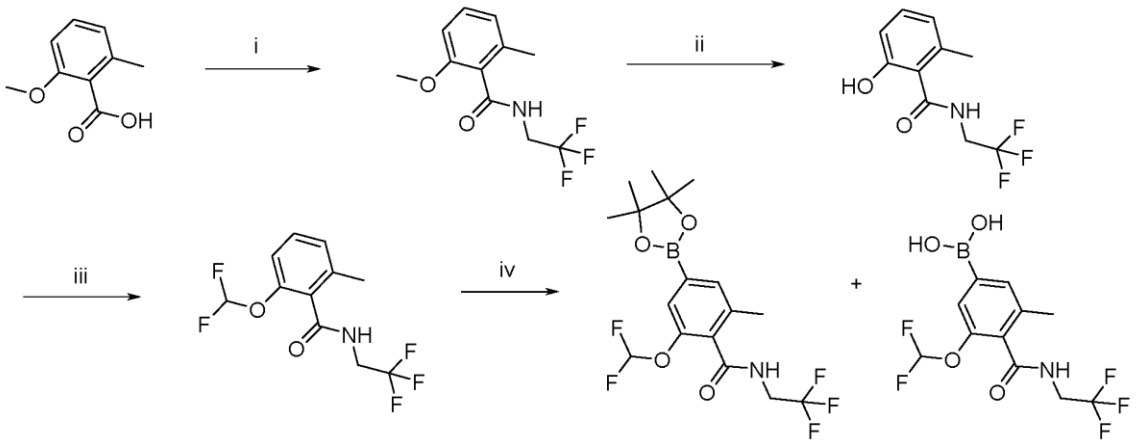
2.28.2. Etapa ii: Int. 54.



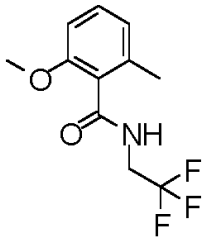
A una solución de *N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metil-benzamida (300 mg, 1.24 mmol) en THF desgaseado (3.77 ml) se agrega B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 632 mg, 2.49 mmol). La mezcla se agita a 70°C; luego, se agregan $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (CAS# 12148-71-9; 41 mg, 0.06 mmol) y BBBPY (CAS# 72914-19-3; 17 mg, 0.06 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 2.5 h. Los solventes se evaporan al vacío, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice

(eluyendo con un gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de obtener el producto deseado **Int. 54** en mezcla con el correspondiente ácido borónico.

2.29. Int. 57.



2.29.1. Etapa i: 2-metoxi-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.

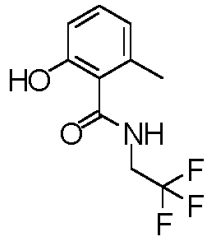


A una solución de ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico (CAS# 6161-65-5; 1.0 g, 6.02 mmol) y HATU (CAS# 148893-10-1; 2.5 g, 6.62 mmol) en DMF seca (37.6 ml) se agrega DIPEA (CAS# 7087-68-5; 3.2 ml, 12.04 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (CAS# 373-88-6; 979 mg, 7.22 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla

de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se diluye con DCM/ EtOAc y varias gotas de MeOH, y se forma un precipitado. El sólido se filtra, y el filtrado se concentra. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de lograr el producto esperado 2-metoxi-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.

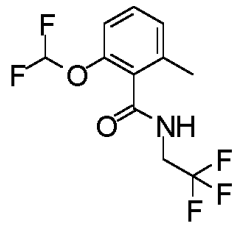
LCMS: MW (calc.): 247.2; m/z MW (obs.): 248.2 (M+H).

2.29.2. Etapa ii: 2-hidroxi-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.



Se prepara 2-hidroxi-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida a partir de 2-metoxi-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida de acuerdo con el método general G usando BCl_3.

2.29.3. Etapa iii: 2-(difluorometoxi)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.

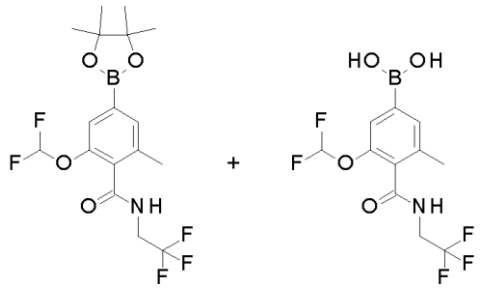


Se suspende 2-hidroxi-6-metil-*N*-(2,2,2-

trifluoroetilo)benzamida (490 mg, 2.10 mmol) en una mezcla de ACN (2.5 ml)/H_2O (2.5 ml). Se agrega KOH (1.18 g, 21.01 mmol) en porciones a 0°C. A continuación, se agrega dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 747 µl, 4.20 mmol), por goteo, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min, antes de entibiarse hasta TA. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se pasan a través de un separador de fases y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 20% EtOAc en heptano) a fin de lograr el producto deseado 2-(difluorometoxi)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.

LCMS: MW (calc.): 283.2; m/z MW (obs.): 284.2 (M+H).

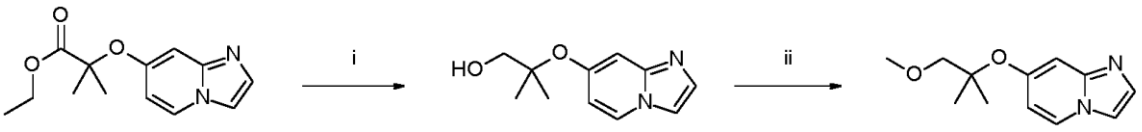
2.29.4. Etapa iv: Int. 57.



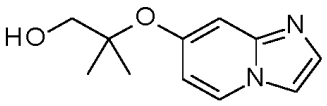
A una solución de 2-(difluorometoxi)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida (314 mg, 1.11 mmol) en THF desgaseado (3.4 ml) se agrega B_2pin_2 (CAS# 73183-34-3; 563 mg, 2.22 mmol). La mezcla se agita a 70°C, luego se agregan $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (CAS# 12148-71-9; 37 mg, 0.055 mmol) y BBBPY

(CAS# 72914-19-3; 15 mg, 0.055 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 2.5 h. Se agregan $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (37 mg, 0.055 mmol) y BBBPY (15 mg, 0.055 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 1.5 h más. La mezcla de reacción se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 3% MeOH en DCM) a fin de lograr el producto deseado como una mezcla con el material de partida 2-(difluorometoxi)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzamida.

2.30. Int. 65.



2.30.1. Etapa i: 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propan-1-ol.

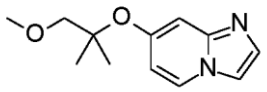


A una solución de **Int. 67** (65 mg, 0.26 mmol) en THF seco (2 ml) a 0°C se agrega por goteo $LiAlH_4$ (1M en THF, 1.04 ml, 1.05 mmol). Al final de la adición, la mezcla se deja entibiar lentamente haseta TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 15% MeOH en EtOAc) a fin de lograr el producto

esperado 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propan-1-ol.

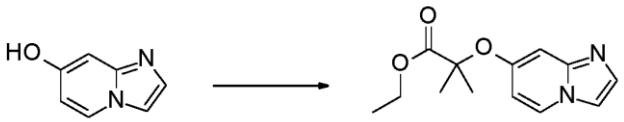
LCMS: MW (calc.): 206.2; m/z MW (obs.): 207.1 (M+H).

2.30.2. Etapa ii: Int. 65.



A una solución de 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propan-1-ol (34 mg, 0.16 mmol) en THF seco (2 ml) a 0°C se agrega NaH (60% en aceite mineral, 7 mg, 0.16 mmol), y la mezcla se agita a 0°C durante 10 min. Se agrega yodometano (CAS# 74-88-4; 10 µl, 0.16 mmol) a 0°C, y la mezcla se agita a TA durante 20 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 15% MeOH en EtOAc) a fin de lograr **Int. 65**.

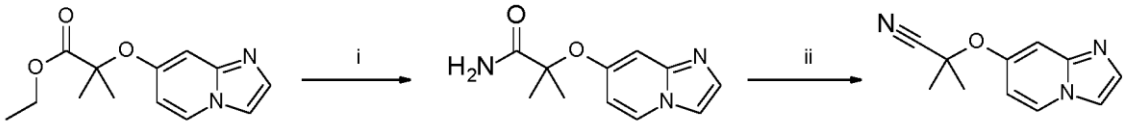
2.31. Int. 67.



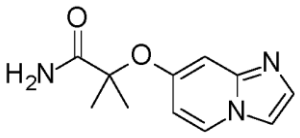
A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (CAS# 896139-85-8; 100 mg, 0.745 mmol) en DMF seca (4 ml) se agregan etil 2-bromo-2-metil-propanoato (CAS# 600-00-0; 444 µl, 2.98 mmol) y K_2CO_3 (412 mg, 2.98 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 6 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre

Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 67.**

2.32. Int. 68.



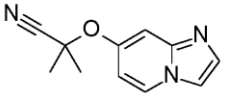
2.32.1. Etapa i: 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propanamida.



A amoníaco al 25% en agua (3 ml) a 0°C se agrega **Int. 67** (146 mg, 1.49 mmol), y la mezcla de reacción se entibia hasta TA y se agita durante la noche. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr el producto deseado 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propanamida.

LCMS: MW (calc.): 219,2; m/z MW (obs.): 220.1 (M+H).

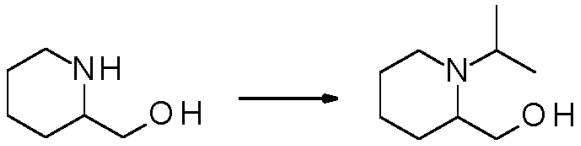
2.33.2. Etapa ii: Int. 68.



A 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-

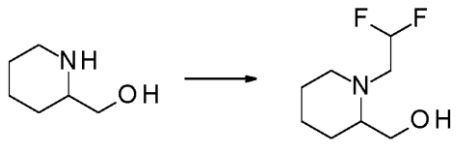
propanamida (92 mg, 0.42 mmol) se agrega dietil clorofosfato (CAS# 814-49-3; 72 mg, 0.42 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 10 min. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 68.**

2.33. Int. 71.



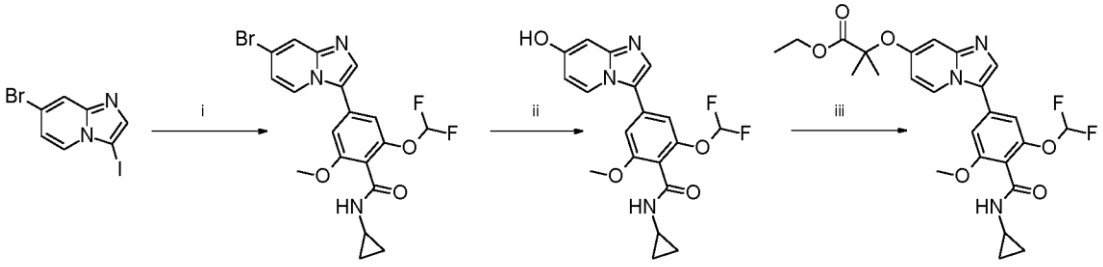
A una solución de 2-piperidilmetanol (CAS# 3433-37-2; 200 mg, 1.764 mmol) y acetona (CAS# 67-64-1; 1.05 ml, 34.73 mmol) en DCM seco (4 ml) se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 552 mg, 2.60 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 días. El medio de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa al 10% de NaOH. La mezcla se agita a TA durante 2 h. Se separan las fases, y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta aproximadamente 0.5 ml. Se agrega ciclohexano, y se precipita un sólido. El sólido se filtra, y el filtrado se concentra a fin de lograr **Int. 71.**

2.34. Int. 72.



A una solución de 2-piperidilmetanol (CAS# 3433-37-2; 200 mg, 1.74 mmol) en THF seco (6 ml) a 0°C se agrega Cs_2CO_3 (848 mg, 2.60 mmol), y la mezcla se agita a 0°C durante 20 min. Se agrega 2.2-difluoroetilo trifluorometansulfonato (CAS# 74427-22-8; 346 µl, 2.60 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. El medio de reacción se concentra hasta sequedad, y el residuo se diluye con DCM y agua. Se separan las fases, y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 2% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 72.**

2.35. Int. 73.



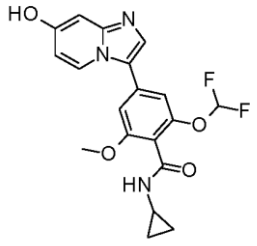
2.35.1. Etapa i: 4-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

Un matraz se carga con 7-bromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (CAS# 1246184-55-3, 2 g, 6.19 mmol, 1 eq.), **Int. 89**

(2.37 g, 6.19 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (4.04 g, 12.39 mmol, 2 eq.) y se desgasea con N_2 mezcla de solventes dioxano/agua: 4/1 (70 ml). Se agrega $Pd(PPh_3)_4$ (537 mg, 0.46 mmol, 0.075 eq.), y el sistema se purga con N_2; luego, la mezcla se agita hast 90°C durante 20 h. El dioxano se evapora, se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran al vacío hasta que quedan alrededor de 100 ml de EtOAc. El sólido precipitante se filtra, se enjuaga con EtOAc y luego con Et_2O a fin de lograr el producto esperado, derivado de bromo.

LCMS: MW (calc.): 452.2; m/z MW (obs.): 452.1–454.1 (M+H).

2.35.2. Etapa ii: N–ciclopropilo–2–(difluorometoxi)–4–(7–hidroxiimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–6–metoxi–benzamida.

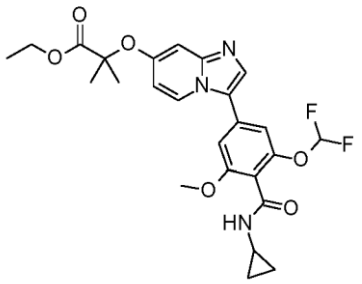


Una solución de 4–(7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–il)–*N*–ciclopropilo–2–(difluorometoxi)–6–metoxi–benzamida (1.0 g, 2.21 mmol) y KOH (620 mg, 11.06 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (10 ml/1.6 ml) se desgasea con Ar durante 10 min. Seagrega tBuBrettPhos Pd G3 (CAS# 1536473–72–9; 38 mg,

0.044 mmol), y el medio de reacción se desgasea con N_2 durante 5 min. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante la noche. El medio de reacción se concentra, el residuo se recoge en agua, y el pH se ajusta a 6. La fase acuosa se extrae con una mezcla de *i*-PrOH/DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 4% MeOH en DCM) a fin de lograr el producto deseado.

LCMS: MW (calc.): 389.4; m/z MW (obs.): 390.7 (M+H).

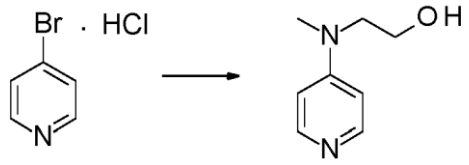
2.35.3. Etapa iii: Int. 73.



A una solución de *N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-4-(7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzamida (70 mg, 0,18 mmol) en DMF seca (1.5 ml) se agregan K_2CO_3 (99 mg, 0.72 mmol) y etil 2-bromo-2-metil-propanoato (CAS# 600-00-0; 105 µl, 0.72 mmol), y la mezcla se agita a 60°C durante la noche. El medio de reacción se concentra, y el residuo se diluye con DCM y agua. Se separan las fases, y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr **Int.**

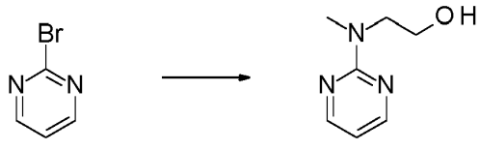
73.

2.36. Int. 76.



A una solución de 2-(metiloamino)etanol (CAS# 109-83-1; 49.4 µl, 0.67 mmol) en THF seco (1 ml) se agregan clorhidrato de 4-bromopiridina (CAS# 19524-06-2; 156 mg, 0.80 mmol), RuPhos Pd G3 (CAS# 1445085-77-7; 25 mg, 0.03 mmol), RuPhos (CAS# 787618-22-8; 19 mg, 0.04 mmol) y t-BuOK (226 mg, 2.35 mmol). La mezcla de reacción se desgasea con N_2 y se agita a 90°C durante la noche. El medio de reacción se filtra sobre Celite®, y el filtrado se concentra a fin de lograr **Int. 76** que se usa como tal.

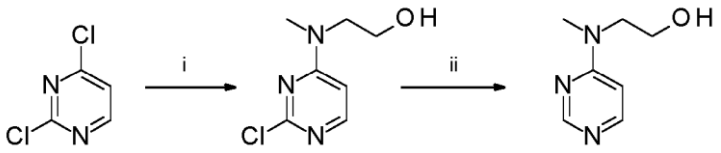
2.37. Int. 77.



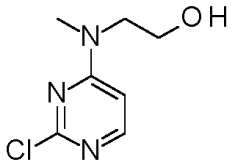
A una solución de 2-bromopirimidina (CAS# 4595-60-2; 211 mg, 1.33 mmol) en THF seco (2 ml) se agrega 2-(metilamino)etanol (CAS# 109-83-1; 99 µl, 1.33 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. El medio de reacción se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un

gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 77.**

2.38. Int. 78.



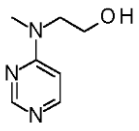
2.38.1. Etapa i: 2-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]etanol.



A una solución de 2,4-dicloropirimidina (CAS# 3934-20-1; 992 mg, 6.66 mmol) en THF seco (10 ml) se agrega 2-(metilamino)etanol (CAS# 109-83-1; 494 µl, 6.66 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4.5 h. El medio de reacción se concentra, y el residuo se recoge en cloroformo. El sólido precipitante se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo obtenido se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado.

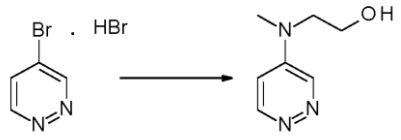
LCMS: MW (calc.): 187.6; m/z MW (obs.): 188.4 (M+H).

2.38.2. Etapa ii: Int. 78.



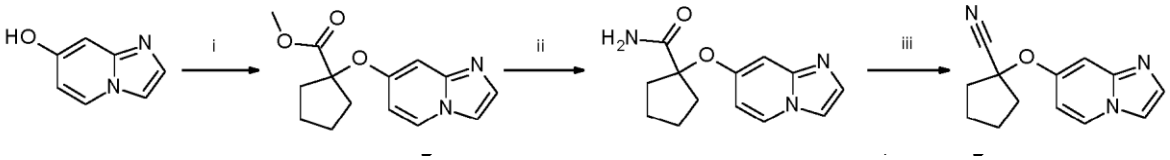
A una solución de 2-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]etanol (400 mg, 2.13 mmol) en MeOH (5 ml) se agrega 10% Pd/C (40 mg, 0.23 mmol), y la mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 4 h. El catalizador se filtra sobre Celite®, y el filtrado se concentra a fin de lograr **Int. 78.**

2.39. Int. 80.

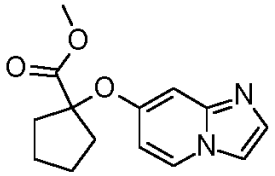


A una solución de 2-(metilamino)etanol (CAS# 109-83-1; 49 µl, 0.67 mmol, 1 eq.) en THF seco (1 ml) se agregan bromhidrato de 4-bromopiridazina (CAS# 1220039-64-4; 240 mg, 1.0 mmol, 1.5 eq.), RuPhos Pd G3 (CAS# 1445085-77-7; 25 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), RuPhos (CAS# 787618-22-8; 19 mg, 0.04 mmol, 0.06 eq.) y t-BuOK (226 mg, 2.35 mmol, 3.5 eq.). La mezcla se desgasea con N_2 y se agita a 90°C durante 4 h. Luego se enfría hasta TA y se hidroliza con salmuera. La capa acuosa se extrae con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío. El residuo se recoge en una mezcla de MeOH/Et_2O, el precipitado obtenido se filtra, y el sólido se seca a fin de lograr **Int. 80.**

2.40. Int. 81.



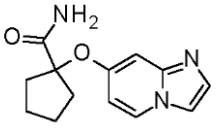
iloxiciclopentanocarboxilato de metilo.



A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (CAS# 896139-85-8; 35 mg, 0.26 mmol) en DMF seca (3 ml) se agrega NaH (60% en aceite mineral, 42 mg, 1.04 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega 1-bromociclopentano-1-carboxilato de metilo (CAS# 51572-54-4; 143 µl, 1.04 mmol), y la mezcla se calienta a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se diluye con agua y DCM. La fase acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr el compuesto esperado.

LCMS: MW (calc.): 260.3; m/z MW (obs.): 261.6 (M+H).

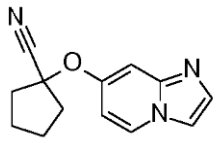
2.40.2. Etapa ii: 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxiciclopentanocarboxamida.



A amoníaco al 25% en agua (724 µl, 4.70 mmol) se

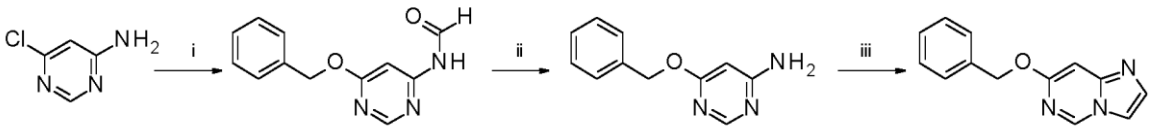
agrega 1-imidazo[1.2-a]piridin-7-iloxiciclopentanocarboxilato de metilo (80 mg, 0.307 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. Se agrega amoníaco al 25% en agua (724 µl, 4.70 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Los volátiles se eliminan al vacío, el residuo se suspende en MeOH, y el solvente se elimina a presión reducida a fin de lograr el producto deseado.

2.40.3. Etapa iii: Int. 81.

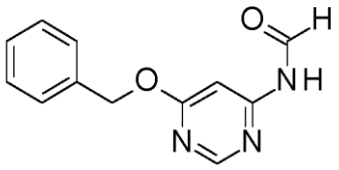


A una solución de 1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxiciclopentanocarboxamida (67 mg, 0.27 mmol) en DMF seca (1 ml) a 0°C se agrega $POCl_3$ (56 µl, 0.60 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente sobre agua helada (200 ml), y la mezcla se neutraliza con una solución 2N ac. de NaOH hasta pH 7. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM con 1% amoníaco) a fin de lograr **Int. 81.**

2.41. Int. 84.



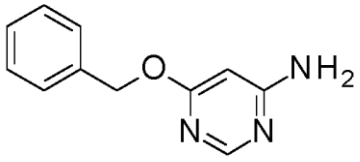
2.41.1. Etapa i: N-(6-benciloxipirimidin-4-il)formamida.



A una solución de fenilmetanol (CAS# 100-51-6; 800 µl, 6.40 mmol) en DMF seca (10 ml) se agrega NaH (60% dispersion de hidruro de sodio en aceite mineral, 400 mg, 10.0 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 30 min. Se agrega 6-cloropirimidin-4-amina (CAS# 5305-59-9; 260 mg, 2.0 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se recoge con DCM y agua. Se separan las fases. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se tritura en DCM, Et_2O y pentano, y luego el sólido se filtra a fin de lograr el compuesto esperado.

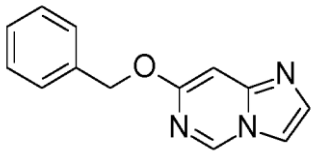
LCMS: MW (calc.): 229.3; m/z MW (obs.): 230.2 (M+H).

2.41.2. Etapa ii: 6-benciloxipirimidin-4-amina.



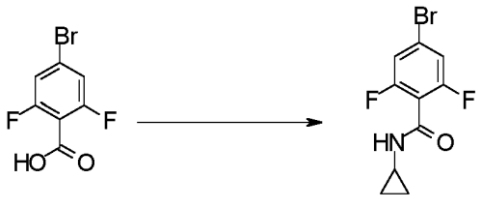
A una solución de *N*-(6-benciloxipirimidin-4-il)formamida (320 mg, 1.40 mmol) en MeOH (50 ml) se agrega una solución 2N ac. de NaOH (3 ml), y la mezcla se agita a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se recoge con DCM y agua. Se separan las fases. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a fin de lograr el compuesto deseado.

2.41.3. Etapa iii: Int. 84.



A una solución de 6-benciloxipirimidin-4-amina (240 mg, 1.19 mmol) en EtOH (5 ml) se agregan 2-cloroacetaldehído (CAS# 107-20-0; 320 µl, 5.95 mmol) y $NaHCO_3$ (450 mg, 5.95 mmol). La mezcla de reacción se agita a 110°C durante 5 h. Se agregan 2-cloroacetaldehído (43 µl, 0.595 mmol) y $NaHCO_3$ (50 mg, 0.595 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 20 h. Se agregan 2-cloroacetaldehído (86 µl, 1.19 mmol) y $NaHCO_3$ (100 mg, 1.19 mmol), y la mezcla se agita a 110°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se recoge en DCM, agua y solución sat. ac. de NH_4Cl. Se separan las fases; luego, la capa acuosa se alcaliniza con una solución 2N ac. de NaOH y se extrae con una mezcla 1/1 de cloroformo/*i*-PrOH. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a fin de obtener **Int. 84.**

2.42. Int. 88.



En un reactor con camisa de 15 L se agrega ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (CAS# 183065-68-1; 900 g, 3.80 mol, 1 eq.) a $SOCl_2$ (5 eq., 1385 ml, 19.07 mol, 5 eq.) en tolueno (2 V, 1800 ml) bajo flujo de N_2 a 20°C (temperatura de camisa). La suspensión luego se calienta hasta 80°C durante 17 h (temperatura de camisa establecida a 80°C).

La mezcla de reacción se enfría hasta 40°C y se concentra (se usan 200 ml de tolueno para lavar el reactor). Se agrega tolueno (1 V, 900 ml) al residuo, y la solución se concentra.

El residuo líquido (940 g) se disuelve en DCM (5 V, 4.5 L) bajo N_2 y se coloca en el reactor de 15 L. La mezcla de reacción se enfría hasta 13°C (temperatura de camisa: 5°C), y una mezcla de Et_3N (582.22 ml, 4.18 mol, 1.1 eq.) y ciclopropilamina (CAS# 765-30-0; 276.21 ml, 3.99 mol, 1.1 eq.) se agrega durante un período de 1.3 h, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C (temperatura de camisa establecida a 5°C durante la adición). La mezcla de reacción se agita bajo N_2 a 20°C durante 14 h.

Se agrega agua (2.2 V, 2 L) a la suspensión. La solución bifásica se agita (200 rpm) durante 15 min. La fase

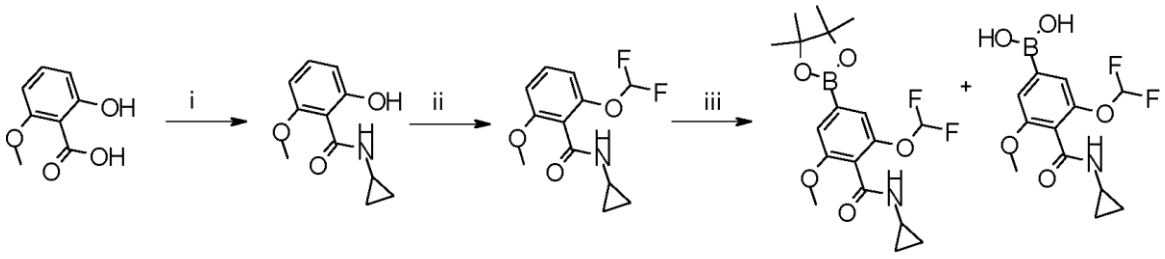
orgánica luego se lava sucesivamente con $NaHCO_3$ al 5% (1.1 V, 1 L) y solución al 20% de NaCl (1.1 V, 1 L). La capa de DCM se recoge y se coloca en un reactor de 15 L.

Se realiza un intercambio de solvente en el reactor de 15 L: a la capa de DCM se agrega 1 L de heptano. La mezcla se calienta progresivamente, con la temperatura de camisa establecida a 65°C, y se elimina DCM a entre 43°C y 50°C. Después de eliminar 2 L de DCM, se agrega 1 L de heptano. Después de eliminar un total de 4 L de solvente, se agrega 1 L de heptano, y la mezcla se enfría hasta 20°C en 20 min. Finalmente, se agrega 1 L de heptano (se agrega un total de 4 L de heptano), y la mezcla se agita a 20°C durante 45 min.

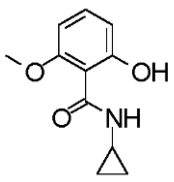
La suspensión se filtra, y la torta se lava con 1.5 L de heptano.

El sólido se seca a 50°C al vacío durante la noche a fin de lograr **Int. 88.**

2.43. Int. 89.



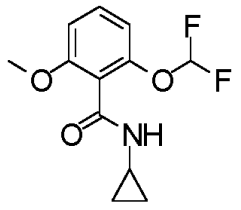
2.43.1. Etapa i: N-ciclopropilo-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida.



Se disuelve ácido 6-metoxisalicílico (CAS# 3147-64-6; 10 g, 0.06 mmol, 1 eq.) en DMF (50 ml), se agrega HATU (33.93 g, 0.09 mmol, 1.5 eq.), seguido, 15 min más tarde, de ciclopropilamina (CAS# 765-30-0; 10.18 g, 0.18 mmol, 3 eq.) y DIPEA (34.55 g, 0.26 mmol, 4.5 eq.). La mezcla de reacción se deja agitar a TA durante 18 h; luego, se agregan 1 eq. de HATU, 2 eq. de ciclopropilamina y 2 eq. de DIPEA. La mezcla de reacción se agita a TA durante 68 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. Se realiza la purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 100/0 a 50/50). Las fracciones recogidas se concentran al vacío y se trituran dos veces con MeOH/Et_2O. El filtrado se concentra al vacío a fin de lograr el producto deseado.

LCMS: MW (calc.): 207.2; m/z MW (obs.): 208.4 (M+H).

2.43.2. Etapa ii: N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

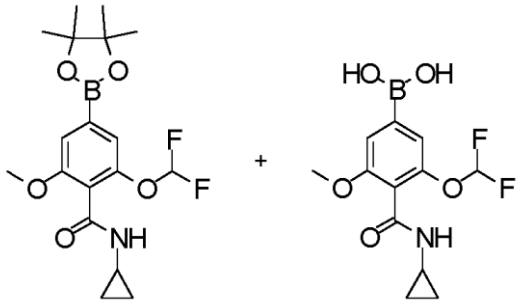


Bajo una atmósfera inerte, se disuelve *N*-ciclopropilo-2-hidroxi-6-metoxi-benzamida (2.80 g, 0.013 mmol, 1 eq.) en ACN (20 ml) y se enfría hasa -20°C. Se agrega una solución de KOH (7.57 g, 0.13 mmol, 10 eq.) en agua (20 ml), y

la mezcla se agita durante 10 min; luego, se agrega lentamente dietil (bromodifluorometilo)fosfonato (CAS# 65094-22-6; 10.9 g, 0.04 mmol, 3.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a -20 °C durante 30 min, luego, a TA durante otros 30 min. Se agrega agua, y se realizan tres extracciones con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) logra el producto esperado.

LCMS: MW (calc.): 257.2; m/z MW (obs.): 258.4 (M+H).

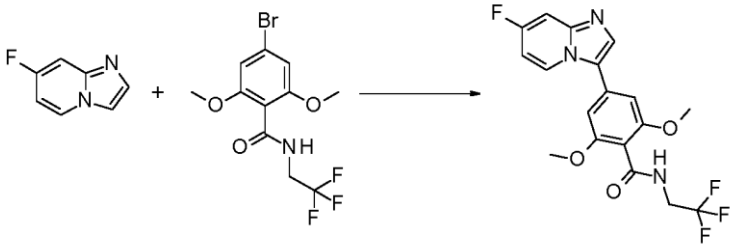
2.43.3. Etapa iii: Int. 89: mezcla de N-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y ácido 4-(ciclopropilocarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxifenilborónico.



Bajo una atmósfera inerte, se disuelven *N*-ciclopropilo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (2.80 g, 10.89 mmol, 1 eq.), B_2pin_2 (8.30 g, 32.68 mmol, 3 eq.), [Ir(OCH3)(COD)] (360 mg, 0.54 mmol, 0.05 eq.) y BBBPY (120 mg, 0.45 mmol, 0.04 eq.) en THF desgaseado (70 ml). La mezcla de

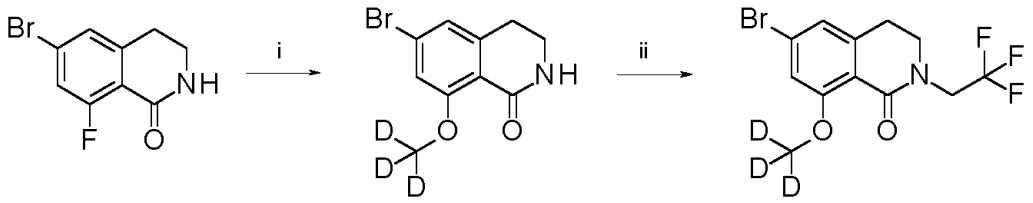
reacción se agita a 70°C bajo N_2 durante 3 h, luego, a TA, durante la noche. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente heptano/EtOAc 100/0 a 30/70) logra el producto esperado en mezcla con el correspondiente ácido borónico.

2.44. Int. 90.

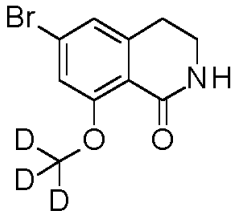


Una solución de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0; 100 mg, 0.73 mmol, 1 eq.), **Int. 47** (502 mg, 1.47 mmol, 2 eq.), KOAc (216 mg, 2.20 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (CAS# 95464-05-4; 29 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.) en DMSO seco (4 ml) se salpica con N_2 y luego se agita a 110 °C durante 6 h. El medio de reacción se diluye con una solución sat. ac. de NH_4Cl, y el precipitado obtenido se filtra. La fase acuosa luego se alcaliniza con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 1 a 3% MeOH en DCM) a fin de obtener el producto esperado **Int. 90.**

2.45. Int 91.

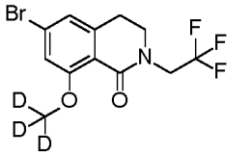


3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.



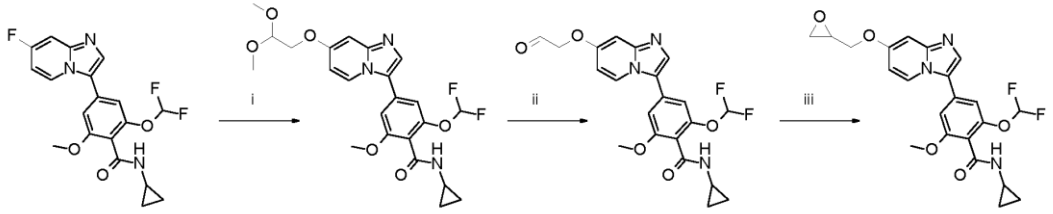
A una solución agitada de CD_3OD (CAS# 811-98-3; 3,1 ml, 76.2 mmol, 6 eq.) en THF (31 ml) a 0°C se agrega en porciones NaH (60% dipersión en aceite mineral, 366 mg, 15.24 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 20 min, y se agrega 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (CAS# 1242157-15-8, 3.1 g, 12.7 mmol, 1 eq.) en una porción. La reacción se agita a TA durante 1.5 h, y se agrega NaH (60% dipersión en aceite mineral, 60 mg, 2.5 mmol, 0.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se apaga con una solución sat. de NH_4Cl. El THF se evapora, y se agrega (31 ml) a la suspensión. La suspensión se agita a TA durante 1 h y luego se filtra. El sólido se enjuaga con agua y se seca al vacío, a fin de lograr el producto esperado.

2.45.2. Etapa ii: Int. 91.

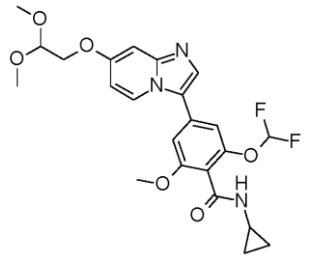


A una solución agitada de 6-bromo-8-(trideuteriometoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3.28 g, 12.66 mmol, 1 eq.) en THF (32.8 ml) a 10°C se agrega por goteo una solución de LiHMDS (1M en THF, 13.3 ml, 13.3 mmol, 1.05 eq.). La mezcla resultante se agita durante 20 min a TA. Se agrega 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (CAS# 6226-25-1; 2.19 ml, 15.19 mmol, 1.2 eq.) por goteo a 15°C. La mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 15°C, y se agrega LiHMDS (1M en TF, 0.53 ml, 0.53 mmol, 0.04 eq.), seguido, 10 min después, por 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (CAS# 6226-25-1; 0.087 ml, 0.60 mmol, 0.05 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 30 min, luego se enfría hasta 10°C, y se agrega una solución ac. de 1 N HCl hasta alcanzar pH 1. El THF se evapora por completo bajo presión reducida. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava dos veces con agua. El sólido se suspende en MTBE (10 ml) y se agita a TA durante 1 h. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con heptano y se seca a fin de lograr **Int. 91**.

2.46. Int 92.

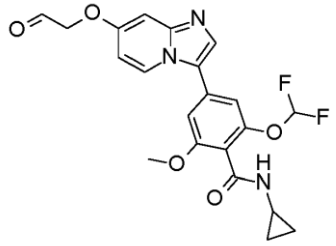


2.46.1. Etapa i: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida.



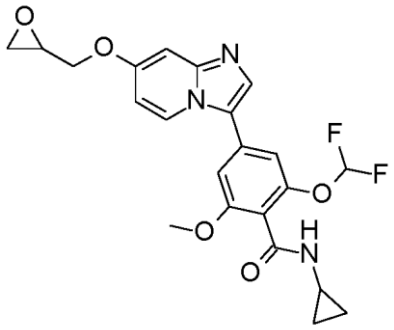
Se agrega 2,2-dimetoxietanol (CAS# 30934-97-5; 2.5 g, 0.024 mol, 5 eq.) se agrega a una suspensión de NaH 60% en aceite mineral (952 mg, 0.0238 mol, 5 eq.) en DMF anhidra a 5°C. Después de 10 min, se agrega **Int. 1** (1.92 g, 4.76 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 6% MeOH en DCM) a fin de lograr *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida.

2.46.2. Etapa ii: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-oxoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.



N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida (100 mg, 0.186 mmol, 1 eq.) se disuelve en DCM seco, y se agrega TFA (2 ml, 0.0269 mmol, 64.3 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche y luego se evapora hasta sequedad a presión reducida. Se agrega tolueno (2 ml), y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a fin de lograr *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-oxoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.

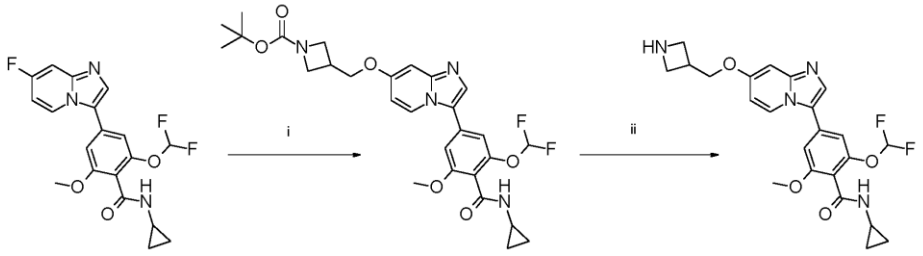
2.46.3. Etapa iii: Int. 92.



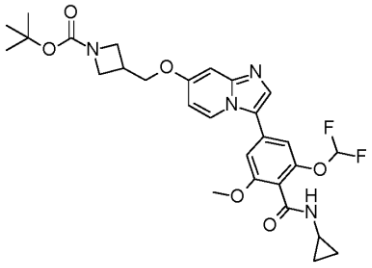
Yoduro de trimetil sulfoxonio (CAS# 1774-47-6; 81.1 mg, 0.369 mmol, 1 eq.) se disuelve en DMSO seco (2 ml), y se agrega NaH 60% en aceite mineral (29.5 mg, 7.37 mmol, 2 eq.).

La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. Luego se agrega *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-oxoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida (159 mg, 0.369 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4 h. La mezcla de reacción luego se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea (eluyendo con un gradiente de 0 a 20% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 92.**

2.47. Int 93.



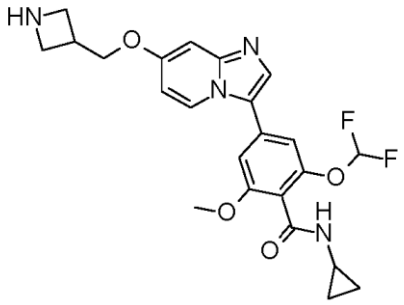
2.47.1. Etapa i: 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.



NaH (60% en aceite mineral; 81.8 mg, 2.04 mmol, 4.0 eq.) se agrega a una solución de terc-butil 3-

(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (CAS# 142253-56-3; 402 mg, 2.15 mmol, 4.2 eq.) en DMF anhidra (5 ml) a 5°C. Después de 10 min, se agrega **Int. 1** (200 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) a la mezcla de reacción, y la reacción se deja agitar a TA durante 18 h. La reacción se diluye con EtOAc (35 ml), se agrega agua (5 ml), y la mezcla se transfiere a un embudo de separación. La capa de agua se elimina, y la capa orgánica se lava con una sol. sat.ac.de $NaHCO_3$ (5 × 20 ml) y se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]azetidina-1-carboxilato.

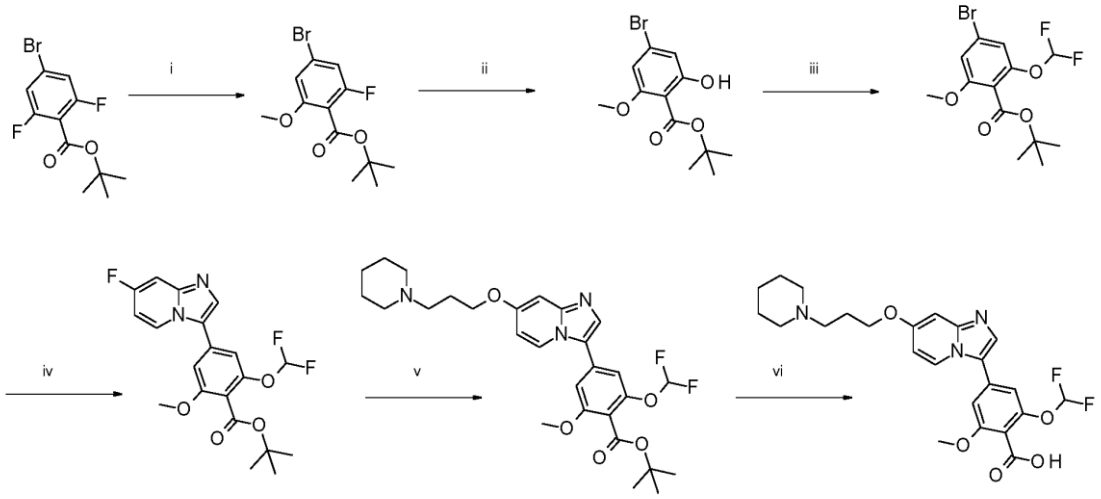
2.47.2. Etapa ii: Int. 93.



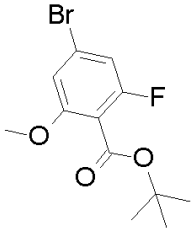
TFA (572 µl, 7.47 mmol, 15 eq.) se agrega a una solución de terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1.2-a]piridin-7-il]oximetil]azetidina-1-carboxilato (278 mg, 0.98 mmol, 1.0 eq.) en DCM anhidro (4 ml) a TA bajo agitación. La mezcla de

reacción se agita 2.5 h a TA, y se evapora hasta sequedad. El producto bruto se disuelve en 1 ml de agua, y el pH se ajusta hasta 7.5 con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrae con una mezcla de *i*-PrOH/DCM (5 × 10 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a fin de lograr **Int. 93.**

2.48. Int 94.



2.48.1. Etapa i: terc-butil 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzoato.

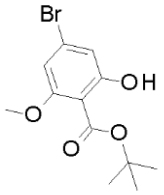


A una solución de terc-butil 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato (CAS# 955887-09-9; 19 g, 65 mmol, 1.0 eq.) en THF (320 ml) se agrega metóxido de sodio (15 g, 260 mmol, 4.0 eq.). La reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla se apaga

con una solución ac. sat. de NH_4Cl, se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran a presión reducida a fin de lograr terc-butil 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzoato.

LCMS: MW (calc.): 305.1; m/z MW (obs.): 305.3-307.2 (M+H).

2.48.2. Etapa ii: terc-butil 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato.

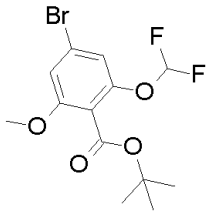


Bajo atmósfera de N_2, a una solución de 2-(metilsulfonil)etanol (CAS# 15205-66-0; 16 g, 120 mmol, 1.5 eq.) en DMF (100 ml) a 0°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 9 g, 230 mmol, 2.7 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min, y se agrega una solución de terc-butil 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzoato (25 g, 82 mmol, 1.0 eq.) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C y se deja entibiar hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de HCl 2N (170 ml, 4.0 eq.) y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran hasta sequedad a fin de lograr terc-butil 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxi-benzoato.

LCMS: MW (calc.): 303.1; m/z MW (obs.): 301.1-303.2

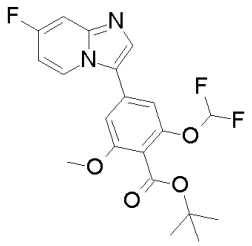
(M−H).

2.48.3. Etapa iii: 4−bromo−2−(difluorometoxi)−6−metoxi−benzoato de terc-butilo.



A una solución de terc-butil 4−bromo−2−hidroxi−6−metoxi−benzoato (19 g, 53.79 mmol, 0.65 eq.) en ACN (78.3 g, 100 ml, 1910 mmol, 23 eq.) a −35°C bajo N_2 se agrega por goteo durante 5 min una solución fría de hidróxido de potasio (46 g, 820 mmol, 10 eq.) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agita a −35°C durante 15 min, y luego se agrega dietil (bromodifluorometil)fosfonato (CAS# 65094−22−6, 45 g, 30 ml, 160 mmol, 2.0 eq.) por goteo, manteniendo la temperatura a −35°C durante 5 min. La mezcla de reacción se deja entibiar hasta RT durante 1.5 h. La mezcla de reacción se apaga con agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% EtOAc en heptanO) a fin de lograr terc-butil 4−bromo−2−(difluorometoxi)−6−metoxi−benzoato. LCMS: MW (calc.): 353.1; m/z MW (obs.): 353.1−355.1 (M+H).

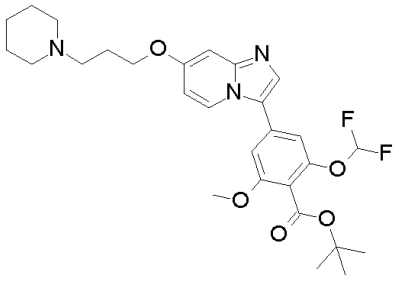
2.48.4. Etapa iv: terc-butil 2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzoato.



Se usa el método general B para obtener 2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzoato de terc-butilo, iniciando a partir de 7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina (CAS# 1260903-17-0) y 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzoato de terc-butilo.

LCMS: MW (calc.): 408.1; m/z MW (obs.): 407.3 (M-H).

2.48.5. Etapa v: 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoato de terc-butilo.

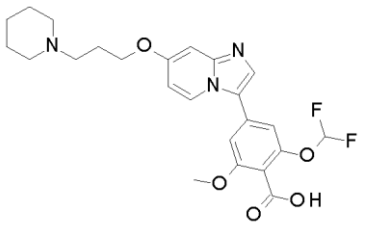


A una solución de 1-piperidinapropanol (CAS# 104-58-5; 0.440 ml, 2.91 mmol, 2.2 eq.) en DMF seca (4.7 ml) se agrega en porciones NaH (60% dispersión en aceite mineral, 125 mg, 3.12 mmol, 2.4 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a

0°C durante 15 min, y luego se agrega terc-butil 2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzoato (540 mg, 1.32 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 4 h, luego se apaga con una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% MeOH en EtOAc) a fin de lograr terc-butil 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoato.

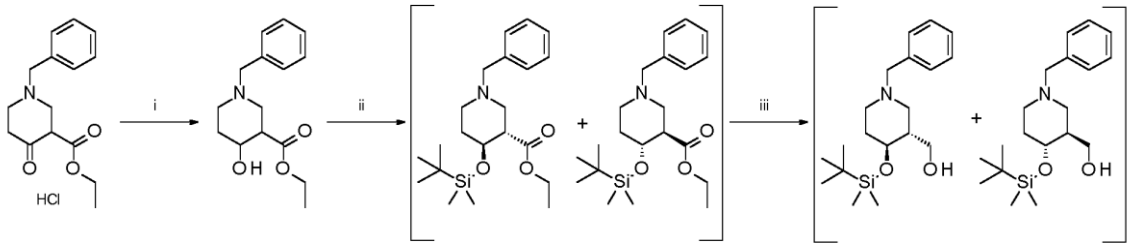
LCMS: MW (calc.): 531.2; m/z MW (obs.): 532.5 (M+H).

2.48.6. Etapa vi: Int. 94.

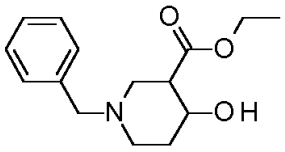


A una solución de terc-butil 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoato (332 mg, 0.627 mmol, 1 eq.) en DCM (26 ml) se agrega TFA (3 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 18 h. Se agrega tolueno (10 ml), y la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a fin de lograr **Int. 94**.

2.49. Int 95.



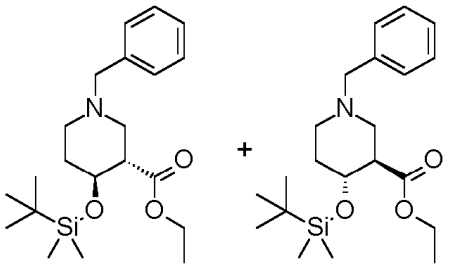
2.49.1. Etapa i: 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-3-carboxilato de etilo.



A una solución de clorhidrato de 1-bencil-4-oxo-3-piperidinacarboxilato de etilo (CAS# 1454-53-1; 500 mg, 1.646 mmol, 1 eq.) en MeOH seco (10 ml) se agrega Et_3N (0.241 ml, 1.728 mmol, 1.05 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 10 min, y luego se agrega $NaBH_4$ (187 mg, 4.937 mmol, 3 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h, y se agrega HCl 4M a fin de alcanzar pH 3. El solvente se elimina parcialmente al vacío, y el residuo se neutraliza con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 60% EtOAc en ciclohexano) a fin de lograr etil 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-3-carboxilato.

LCMS: MW (calc.): 263.2; m/z MW (obs.): 264.2 (M+H).

2.49.2. Etapa ii: mezcla de (3S,4S)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-piperidina-3-carboxilato de etilo / (3R,4R)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-piperidina-3-carboxilato de etilo.

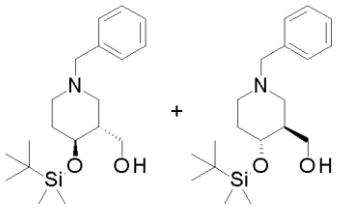


A una suspensión de etil 1-bencil-4-hidroxi-piperidina-3-carboxilato (320 mg, 1.191 mmol, 1 eq.) en DMF seca (8 ml) se agregan imidazol (45 mg, 0.655 mmol, 0.55 eq.) y cloruro de terc-butildimetilsililo (90 mg, 0.595 mmol, 0.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Se agrega una cantidad adicional de cloruro de terc-butildimetilsililo (90 mg, 0.595 mmol, 0.5 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo en agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 60% EtOAc en ciclohexano) a fin de lograr etil (3S,4S)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-piperidina-3-carboxilato (mezcla racémica) como el compuesto de elución

lenta, y (3S,4S)-etil 1-bencil-4-hidroxipiperidina-3-carboxilato (mezcla racémica), como el compuesto de elución rápida.

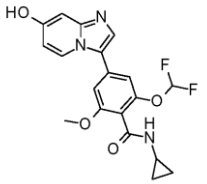
LCMS: MW (calc.): 377.2; m/z MW (obs.): 378.2 (M+H).

2.49.3. Etapa iii: Int. 95.



A una suspensión de etil (3S,4S)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-piperidina-3-carboxilato (124 mg, 0.328 mmol, 1 eq.) en THF seco (10 ml) se agrega $LiBH_4$ (14 mg, 0.657 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se somete a refluijo durante 24 h y luego se enfría hasta TA. Se agrega lentamente una sol. ac. sat. de $NaHSO_4$, y la mezcla de reacción se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% EtOAc en ciclohexano) a fin de lograr **Int. 95** (mezcla racémica).

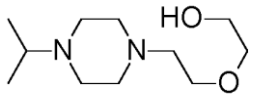
2.50. Int 96.



Comp. 68 (1.22 g, 2.45 mmol, 1 eq.) se suspende en

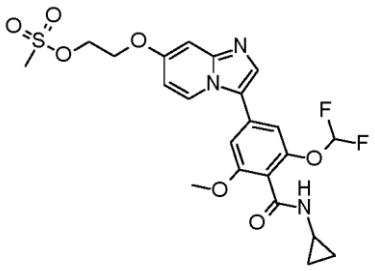
agua (20 ml), y se agrega HCl concentrado (20 ml). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, su pH se ajusta a ~9 con 40% NaOH en agua, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con un gradiente DCM/(DCM–MeOH–NH_3 en agua 80/19/1) 100/0 a 20/80) a fin de lograr **Int. 96.**

2.51. Int 97.



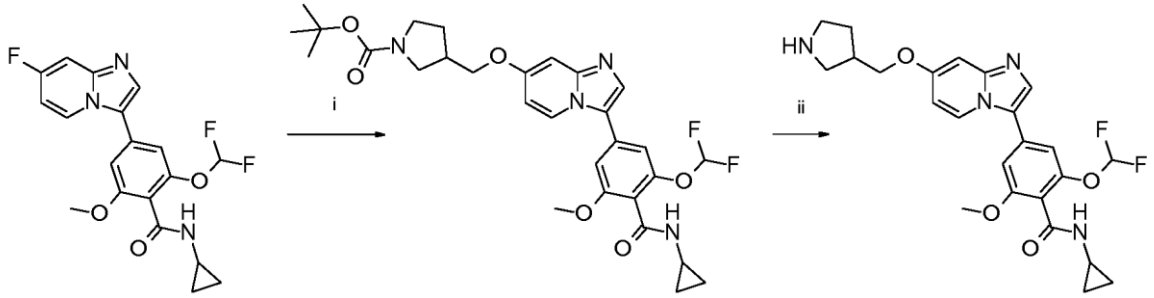
Se agrega 2–yodopropano (323 µl, 3.31 mmol) a una suspensión de 2–(2–piperazin–1–iletoxi)etanol (CAS# 13349–82–1; 550 mg, 3.16 mmol) y K_2CO_3 (567 mg, 4.10 mmol) en ACN (10.0 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se suspende en DCM, y se filtra. La solución de DCM se evapora hasta sequedad. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 97.**

2.52. Int 98.

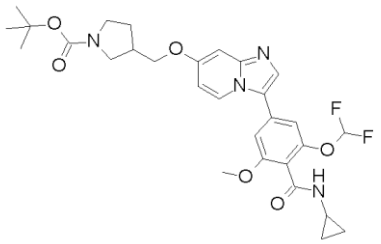


El **Comp. 30** (873 mg, 1.76 mmol, 1.0 eq.) se disuelve en DCM seco (20 ml), y se agregan Et_3N (335 µl, 2.40 mmol, 1.36 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (173 µl, 2.23 mmol, 1.26 eq.). La mezcla se deja agitar a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM (50 ml) y se lava con agua (2×20 ml) y salmuera (2×20 ml). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto bruto resultante se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 7% MeOH en DCM) a fin de lograr **Int. 98.**

2.53. Int 99.

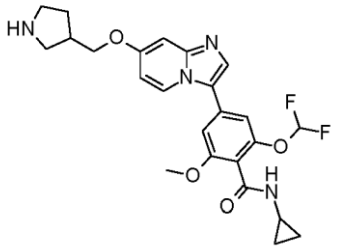


2.53.1. Etapa i: 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

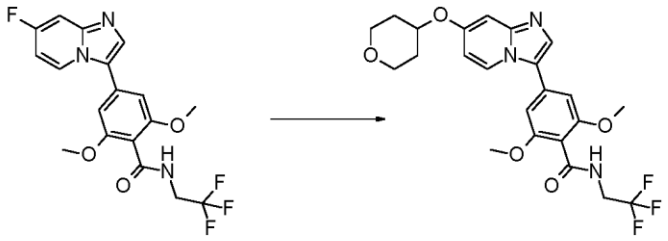


Terc-butil 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (CAS# 114214-69-6; 103 mg, 0.5 mmol, 2 eq.) se disuelve en DMF seca, se enfría en un baño de hielo, y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 40.9 mg, 1 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (200 mg, 0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar lentamente hasta TA bajo agitación, y se deja agitar durante la noche. Se agregan otra porción de terc-butil 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (51.5 mg, 0.25 mmol, 1eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 20.4 mg, 0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato.

2.53.2. Etapa ii: Int. 99.



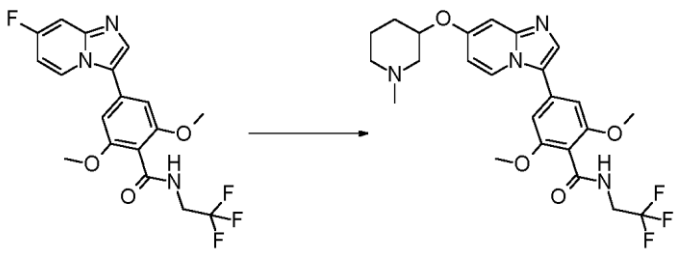
2.54. Terc-butil3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato (282 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4N en 1.4-dioxano (2 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr **Int.** 99.**Comp. 4.**



A una solución de tetrahidropiran-4-ol (CAS# 2081-44-9; 31 µl, 0.30 mmol, 4 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.30 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 90** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de

reacción se agita a TA durante 20 h. Se agregan tetrahidropiran-4-ol (31 µl, 0.30 mmol, 4 eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.30 mmol, 4 eq.), y la reacción se agita a TA durante 72 h. El solvente se evapora hasta sequedad, y el residuo se recoge en una solución sat. ac. de mezcla de $NaHCO_3$/DCM, que luego se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 3% en DCM) a fin de lograr **Comp.4.**

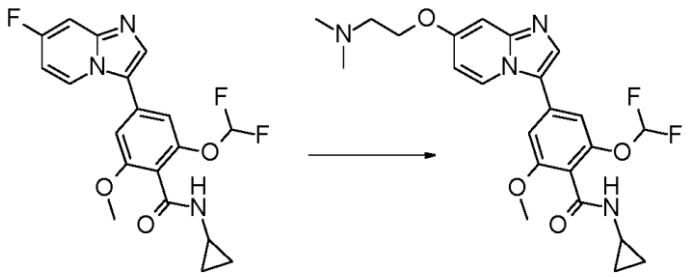
2.55. Comp. 5.



A una solución de 1-metilopiperidin-3-ol (CAS# 3554-74-3; 35 µl, 0.30 mmol, 4 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.30 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 90** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. Se agregan 1-metilpiperidin-3-ol (35 µl, 0.30 mmol, 4 eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.30 mmol, 4 eq.), y la reacción se agita a TA durante 72 h. El solvente se evapora hasta sequedad, y el residuo se recoge en una solución sat.

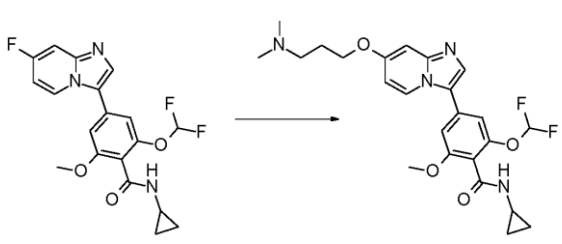
ac. de $NaHCO_3$/DCM, que luego se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 10% en DCM) a fin de lograr **Comp. 5.**

2.56. Comp. 6.



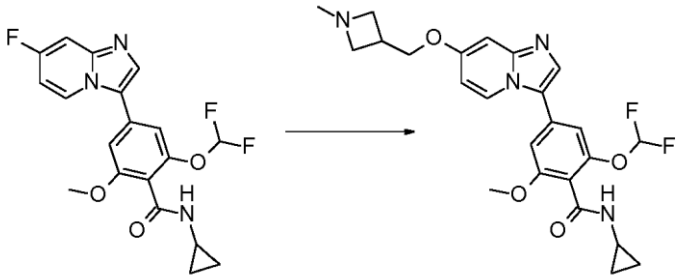
A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (CAS# 108-01-0; 27 mg, 0,306 mmol) en DMF seca (1 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 13 mg, 0.306 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.076 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El solvente se elimina a presión reducida, el residuo se recoge en agua y DCM. Se separan las fases en un separador de fases, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 5 a 10% de MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 6.**

2.57. Comp. 13.



A una solución de 3-(dimetilamino)propan-1-ol (CAS# 3179-63-3; 117 µl, 1.0 mmol, 10 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 16 mg, 0.41 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (40 mg, 0.10 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 10% en DCM, luego, DCM/MeOH 90/10 con 1% Et_3N). El residuo obtenido se recoge en agua y NaOH 2N ac., se extrae con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr **Comp. 13.**

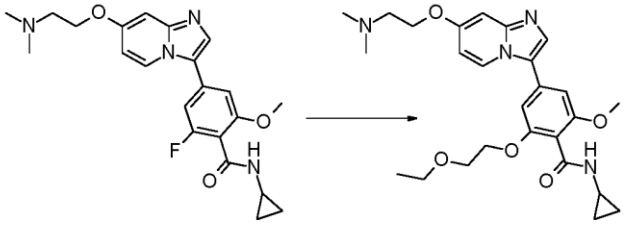
2.58. Comp. 14.



A una solución de (1-metilazetidin-3-il)metanol (CAS# 1499172-23-4; 115 µl, 1.0 mmol, 10 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 16 mg, 0.41 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (40 mg, 0.10 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 72 h. La mezcla de

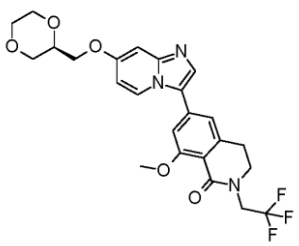
reacción se concentra hasta sequedad, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 10% en DCM, luego, DCM/MeOH 90/10 con 1% Et_3N). El residuo obtenido se recoge en agua y NaOH ac. 2 N, se extrae con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a fin de lograr **Comp. 14.**

2.59. Comp. 56.



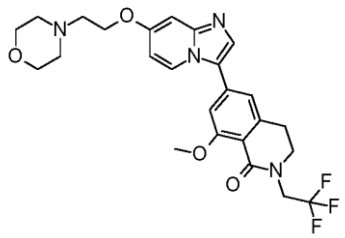
A una solución de **Comp. 51** (27 mg, 0.065 mmol, 1 eq.) en 2-etoxietanol (0.5 ml) se agrega tBuOK (22 mg, 0.20 mmol, 3 eq.), y la mezcla se agita a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, se diluye con DCM y se apaga con agua. La solución se pasa a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 4% en DCM) a fin de obtener **Comp. 56.**

2.60. Comp. 86.



A una solución de [(2S)-1.4-dioxan-2-il]metanol (CAS# 406913-93-7; 6.00 g, 50.84 mmol) en DMF seca (100 ml) a 0°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 2.00 g, 50.84 mmol) en porciones, y la mezcla se agita a TA durante 20 min. La mezcla se enfría hasta 0°C, y se agrega **Int. 2** (5.00 g, 12.71 mmol) en una porción. Se agrega DMF seca (100 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ solution y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se satura con NaCl sólido y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 1 a 10% de MeOH en EtOAc). El material obtenido se tritura en Et_2O, se filtra y se seca a fin de lograr **Comp. 86**.

2.61. Comp. 88.



A una solución de 2-morfolinoetanol (CAS# 622-40-2; 7.80 ml, 69.55 mmol) en DMF seca (200 ml) a 0°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 2.00 g, 50.84 mmol) en una porción, y la mezcla se agita a 0°C durante 10 min. A esta temperatura, se agrega **Int. 2** (5.00 g, 12.71 mmol), y la mezcla

de reacción se entibia hasta TA y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y agua. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 2% MeOH en DCM). El material obtenido se disuelve en DCM y se lava con una solución de NaOH ac. 2 N, dos veces. Las fases se pasan a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc (7.5 V) a temperatura de reflujo, y la solución se deja enfriar haseta TA. El precipitado se filtra, se enjuaga con EtOAc frío y se seca a fin de lograr **Comp. 88**.

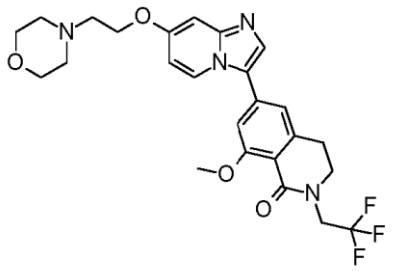
A una solución de **Comp. 88** (20.6 g, 40.83 mmol) en MeOH (250 ml) se agrega una solución 1,25 M de HCl en MeOH (130 ml), y la mezcla se agita a TA durante 45 min. El solvente se elimina a presión reducida, y el residuo se tritura en Et_2O y se filtra. El sólido se seca a presión reducida a 40 °C durante 2 días a fin de lograr el compuesto del título como una sal de diclorhidrato.

LCMS: MW (calc.): 504.5 m/z MW (obs.): 505.3 (M+H).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 4.76 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.65

(t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.59 – 3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H).

2.62. Comp. 88 (síntesis alternativa).



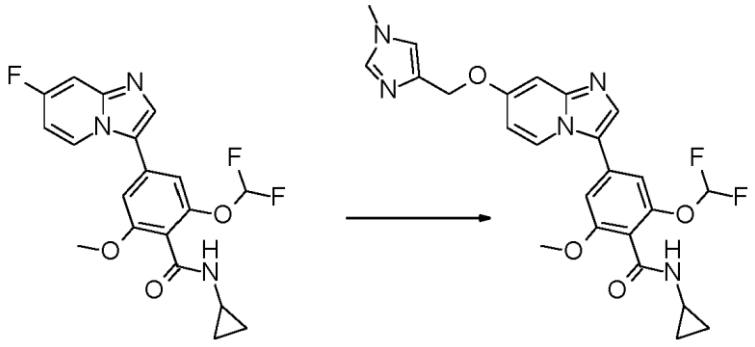
A una solución de **Int. 39** (597 g, 1.764 mol, 1.13 eq.) en 1.4-dioxano (3 L), bajo atmósfera de N_2, se agrega **Int. 25** como mezcla de base libre y sal de di-HCl (500 g, 1.561 mol, 1 eq.). Bajo agitación, se agregan K_2CO_3 (755 g, 5.463 mol, 3.5 eq.), ácido piválico (CAS# 75-98-9, 159 g, 1.561 mol, 1 eq.) y 1.4-dioxano (1 L) a la mezcla de reacción. Se agregan Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4; 63.7 g, 0.078 mol, 0.05 eq.) y 1.4-dioxano (1 L). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 14 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta 20°C, y se filtra a través de una almohadilla de Dicalite™ con una cubierta de papel filtro. La torta filtro se enjuaga con DCM (2 L). El filtrado evapora bajo presión reducida, y el producto bruto resultante se suspende en una mezcla de tolueno (1.1 L) y EtOAc (1.1 L). La suspensión se calienta a reflujo durante 45 min, se enfría hasta TA y se filtra. El sólido se enjuaga con EtOAc (1.1 L). El sólido se disuelve en DCM (3.3 L), y se agrega 2,4,6-trimercaptotriazina ligada a sílice (SiliaMetS®

DMT, SiliCicle Inc. Cat# R79030B; 371 g). Se calienta la suspensión a 35°C durante 1 h, se enfría hasta 20°C y se filtra en un embudo sinterizado. La torta filtro se enjuaga con DCM (1.4 L), y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se respsende en EtOAc (0.8 L) a TA durante 2 h. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con EtOAc (0.8 L) y se seca, a fin de lograr **Comp. 88** como una base libre.

A una solución de **Comp. 88** (592 g) en EtOH (1.2 L), a 15°C, se agrega lentamente una solución de 4N HCl en 1.4-dioxano (1.2 L). La suspensión se agita a 15°C durante 45 min y se entibia hasta TA. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con acetona (1.5 L) y se seca a 45°C en un horno al vacío, a fin de lograr el compuesto del título como una sal de diclorhidrato.

LCMS: MW (calc.): 504.5 m/z MW (obs.): 505.2 (M+H).

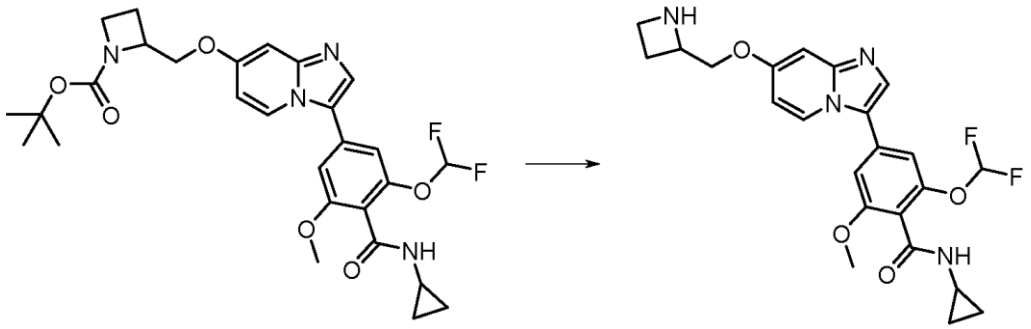
2.63. Comp. 101.



A una solución de (1-metilimidazol-4-il)metanol (CAS# 17289-25-7; 43 mg, 0.38 mmol, 5 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 16 mg, 0.38

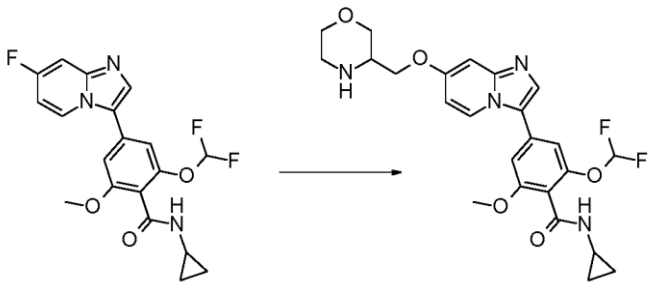
mmol, 5 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 7% en DCM). El residuo obtenido se recoge en DCM, la fase orgánica se lava con una solución de NaOH ac. 2 N, y luego se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se concentra a fin de lograr **Comp. 101.**

2.64. Comp. 109.



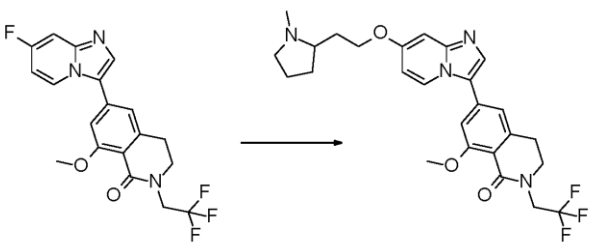
A una solución de **Comp. 87** (14 mg, 0.025 mmol, 1 eq.) en DCM (0.2 ml) se agrega TFA (0.2 ml), y la mezcla se agita a TA durante 1 h. Los solventes se concentran. El residuo se recoge en agua, y la fase acuosa se lava con DCM y se alcaliniza hasta pH 10 con una solución 1 N de NaOH ac. Se forma un precipitado, la mezcla se agita durante 10 min a TA y se filtra. El sólido se lava dos veces con agua y se seca a fin de obtener **Comp. 109.**

2.65. Comp. 113.



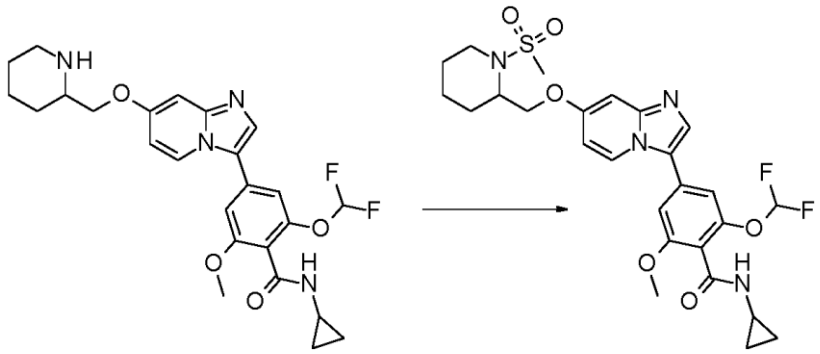
A una solución de terc-butilo 3-(hidroximetilo)morfolina-4-carboxilato (CAS# 473923-56-7; 278 mg, 1.28 mmol, 5 eq.) en DMF (3 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 51 mg, 1.28 mmol, 5 eq.), y la mezcla se agita durante 20 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (100 mg, 0.26 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. Terc-butilo 3-(hidroximetilo)morfolina-4-carboxilato (278 mg, 1.28 mmol, 5 eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 51 mg, 1.28 mmol, 5 eq.) se agregan luego, y la reacción se agita a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr el compuesto del título **Comp. 113.**

2.66. Comp. 122.



A una solución de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol (CAS# 67004-64-2; 63 µl, 0.46 mmol, 6 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 18 mg, 0.46 mmol, 6 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 2** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. Se agregan 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol (63 µl, 0.46 mmol, 6 eq.) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 18 mg, 0.46 mmol, 6 eq.), y la mezcla se agita a TA durante 5 h. El medio de reacción se concentra, el residuo se recoge en EtOAc y se filtra. El filtrado se concentra, y el material bruto se purifica por HPLC preparatoria. El residuo obtenido se disuelve en EtOAc, se lava con NaOH ac. 1 N, y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se pasan a través de un separador de fases y se concentran a fin de lograr **Comp. 122.**

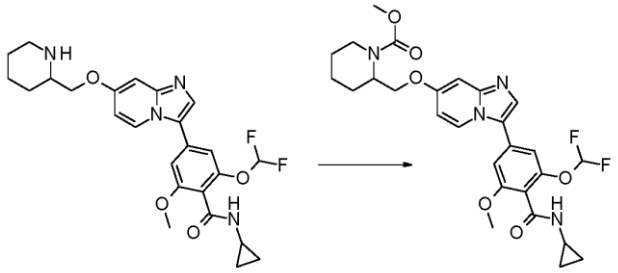
2.67. Comp. 129.



A una solución de **Comp. 119** (30 mg, 0.06 mmol, 1 eq.) y Et_3N (13 µl, 0.09 mmol, 1.5 eq.) en DCM (0.6 ml) se agrega cloruro de metanosulfonilo (4 µl, 0.05 mmol, 0.9 eq.), y la

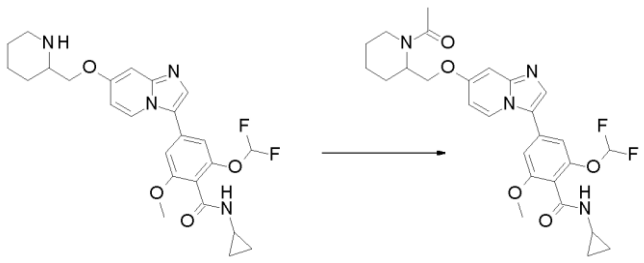
mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. Después de la dilución con DCM, la fase orgánica se lava con agua, y las capas se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 129.**

2.68. Comp. 130.



A una solución de **Comp. 119** (30 mg, 0.06 mmol, 1 eq.) y Et_3N (13 µl, 0.09 mmol, 1.5 eq.) en DCM (0.6 ml) se agrega metil cloroformiato (4 µl, 0.05 mmol, 0.9 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. Después de la dilución con DCM, la fase orgánica se lava con agua, y las capas se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 130.**

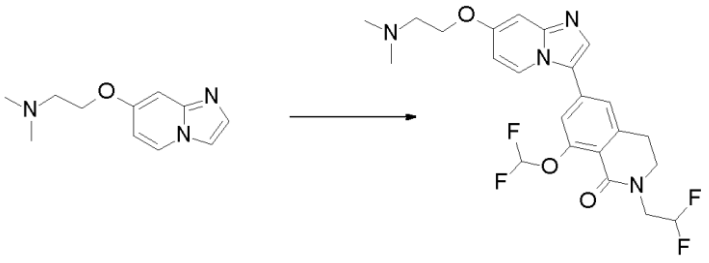
2.69. Comp. 141.



A una solución de **Comp. 119** (30 mg, 0.06 mmol, 1 eq.)

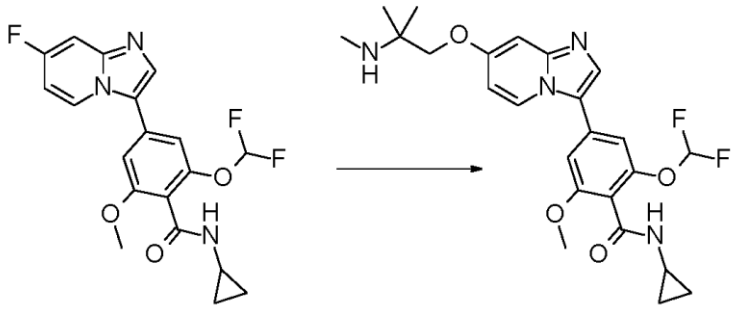
y Et_3N (13 µl, 0.09 mmol, 1.5 eq.) en DCM (0.6 ml) se agrega cloruro de acetilo (4 µl, 0.05 mmol, 0.9 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. Después de la dilución con DCM, la fase orgánica se lava con agua, y las capas se pasan a través de un separador de fases. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 141.**

2.70. Comp. 150.



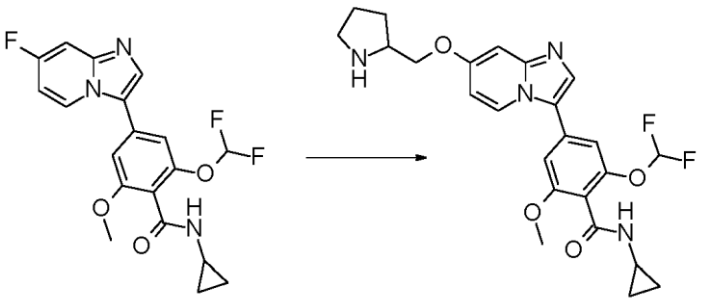
Int. 3 (50 mg, 0.24 mmol, 1 eq.), **Int. 14** (58 mg, 0.16 mmol, 0.7 eq.), KOAc (47 mg, 0.48 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4, 7 mg, 0.008 mmol, 0.05 eq.) se suspenden en DMAC seco y desgaseado (1.5 ml). La mezcla se agita a 110 °C durante 2.5 h. El medio de reacción se diluye con EtOAc, se filtra sobre Celite®, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr un sólido oleoso que se disuelve en DCM mínimo. Se agrega Et_2O, y el sólido gomoso obtenido se tritura hasta obtener un polvo. La filtración proporciona **Comp. 150** en forma de una sal de ácido fórmico.

2.71. Comp. 153.



A una solución de 2-metil-2-(metiloamino)propan-1-ol (CAS# 27646-80-6; 25 mg, 0.24 mmol) en DMF seca (3 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 9.6 mg, 0.24 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.08 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 45°C durante 4 h. El medio de reacción se diluye en una mezcla de agua/MeOH y se purifica por HPLC preparatoria. El producto obtenido se disuelve en una mezcla de DCM/agua, y la capa acuosa se alcaliniza hasta pH 9 con una solución de amoníaco. Se separan las fases, y la capa orgánica se concentra a fin de lograr **Comp. 153.**

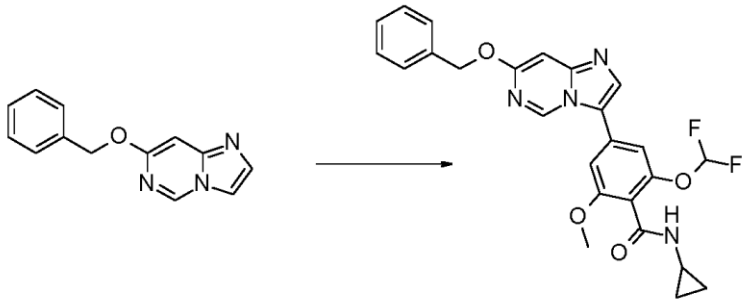
2.72. Comp. 154.



A una solución de pirrolidin-2-ilmetanol (CAS# 498-

63-5; 242.8 mg, 2.40 mmol) en DMF seca (3 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 96 mg, 2.40 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (300 mg, 0.80 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 45°C durante 5.5 h. El medio de reacción se diluye con DCM y se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$. Se separan las fases, la capa orgánica se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 1% MeOH en DCM con 0.5% de amoníaco). El producto obtenido se tritura en DCM/*i*-Pr_2O, el sólido se filtra y se seca a fin de lograr **Comp. 154.**

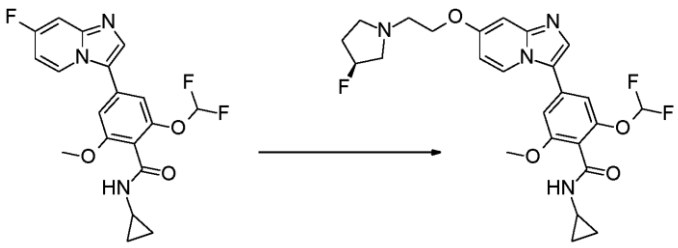
2.73. Comp. 159.



A una solución de **Int. 84** (65 mg, 0.31 mmol) en DMAC seco (3 ml) se agregan **Int. 11** (150 mg, 0.45 mmol), KOAc (150 mg, 1.53 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (CAS# 72287-26-4; 30 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agita a 110 °C durante 4 h. La reacción se enfría hasta TA, se concentra, y el residuo se recoge en DCM y agua. Se separan las fases. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con

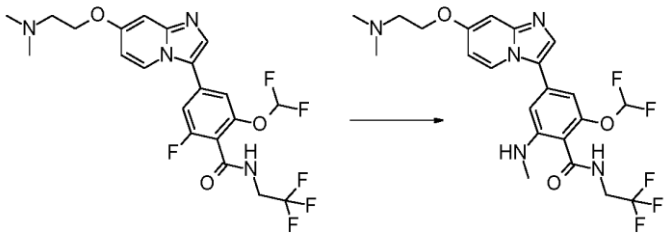
un gradiente de 0 a 100% EtOAc en heptano, luego, con EtOAc/(DCM/MeOH: 95/5): 1/1, y luego, eluyendo con EtOAc/(DCM/MeOH: 9/1): 1/1) a fin de lograr **Comp. 159.**

2.74. Comp. 160.



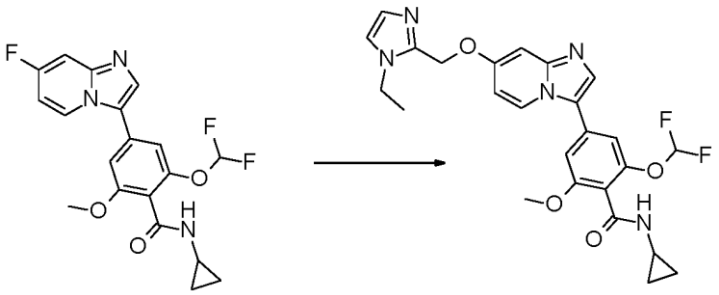
A una suspensión de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 6 mg, 0.15 mmol) en DMF seca (50 µl) a 5°C se agrega **Int. 63** (20 mg, 0.15 mmol), y la mezcla se agita a 5°C durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (15.0 mg, 0.038 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 45 C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se apaga con agua. Se separan las fases; la capa orgánica se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 30% MeOH en DCM). El residuo obtenido se disuelve en DCM y se lava con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a fin de lograr **Comp. 160.**

2.75. Comp. 165.



A una solución de **Comp. 155** (50 mg, 0.10 mmol) en DMAC (497 µl) se agregan clorhidrato de metilamina (CAS# 593-51-1; 21 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (107 µl, 0.61 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 100°C durante 6 h en un vial sellado. Se agregan clorhidrato de metilamina (21 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (107 µl, 0.61 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 120 C durante la noche. Se agregan clorhidrato de metilamina (21 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (107 µl, 0,61 mmol), luego la mezcla de reacción se agita a 120°C durante 2 H, y a 100°C, durante 2 días. La reacción se apaga con agua, la mezcla se agita durante 10 min y se extrae con DCM. La capa orgánica se pasa a través de un separador de fases, y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea sobre un cartucho Biotage® SNAP KP-NH (eluyendo con un gradiente de 0 a 20% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 165.**

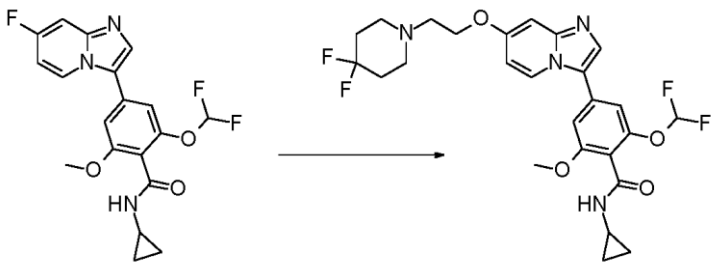
2.76. Comp. 173.



A una solución de (1-etiloimidazol-2-il)metanol (CAS# 63634-44-6; 97 mg, 0.77 mmol, 10 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 31 mg, 0.77

mmol, 10 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. Luego se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, y el material bruto se recoge en EtOAc y DCM. Se agrega NaOH ac. 2 N, y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 173.**

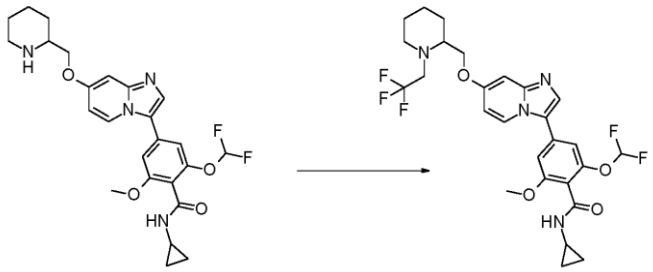
2.77. Comp. 181.



A una suspensión de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.31 mmol) en DMF seca (50 µl) a 5°C se agrega **Int. 64** (51 mg, 0.31 mmol), y la mezcla se agita a 5°C durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (30.0 mg, 0.077 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se apaga con agua. Se separan las fases, la capa orgánica se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 40% MeOH en DCM). El residuo se disuelve en DCM y se lava con una solución sat. ac. $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a

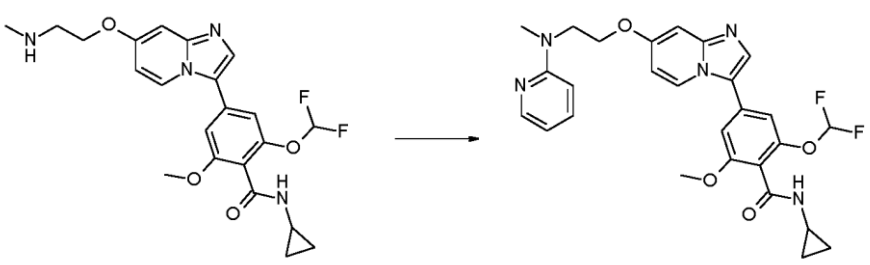
fin de lograr **Comp. 181.**

2.78. Comp. 182.



En un matraz secado al horno equipado con un condensador de agua bajo Ar, se disuelve **Comp. 119** (50 mg, 0.10 mmol) en THF seco (3 ml). El medio de reacción se calienta a 70°C, y se agrega fenilsilano (CAS# 694-53-1; 25 µl, 0.20 mmol) inmediatamente mediante una microjeringa, seguido de TFA (14 µl, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 h. Se agregan fenilsilano (100 µl, 0.80 mmol) y TFA (100 µl), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. El medio de reacción se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 182.**

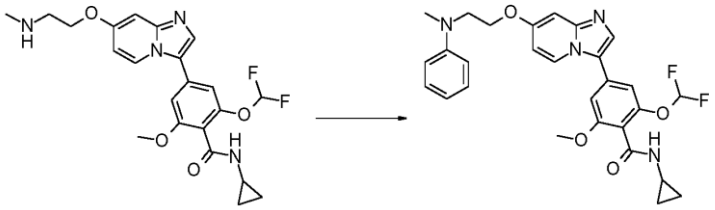
2.79. Comp. 183.



A una solución de **Comp. 117** (40 mg, 0.09 mmol) en

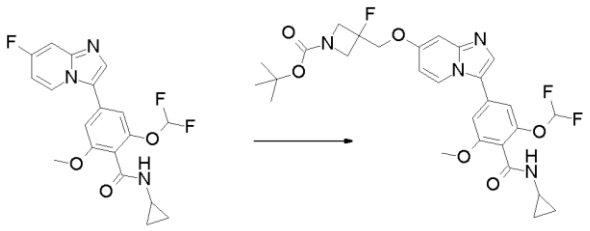
THF seco (600 µl) se agregan 2-bromopiridina (CAS# 109-04-6; 14 mg, 0.09 mmol), RuPhos Pd G3 (CAS# 1445085-77-7; 3 mg, 0.004 mmol), RuPhos (CAS# 787618-22-8; 2 mg, 0.005 mmol) y t-BuOK (26 mg, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se desgasea con N_2 y luego se agita a 90°C durante la noche. El medio de reacción se diluye con salmuera y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentran a fin de lograr **Comp. 183.**

2.80. Comp. 184.



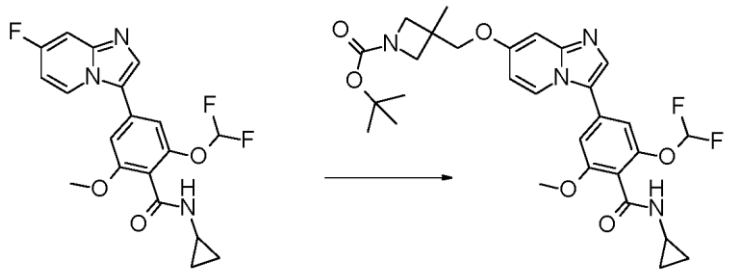
A una solución de **Comp. 117** (40 mg, 0.09 mmol) en THF seco (600 µl) se agregan bromobenceno (CAS# 108-86-1; 22 mg, 0.14 mmol), RuPhos Pd G3 (CAS# 1445085-77-7; 3.4 mg, 0.004 mmol), RuPhos (CAS# 787618-22-8; 2.3 mg, 0.005 mmol) y t-BuOK (31 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se desgasea con N_2 y luego se agita a 90°C durante la noche. El medio de reacción se diluye con salmuera y se extrae con DCM. El material bruto se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 184.**

2.81. Comp. 187.



A una solución de terc-butil 3-fluoro-3-(hidroximetilo)azetidina-1-carboxilato (CAS# 1126650-66-5; 157 mg, 0.77 mmol, 5 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 31 mg, 0.77 mmol, 5 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (60 mg, 0.15 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. La reacción se apaga con agua, y se forma un precipitado. El sólido se filtra, se seca y se purifica por HPLC preparatoria a fin de obtener **Comp. 187.**

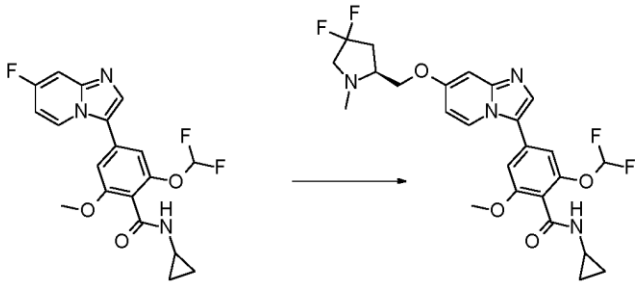
2.82. Comp. 188.



A una solución de 3-(hidroximetilo)-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 1363382-91-5; 154 mg, 0.77 mmol, 5 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 31 mg, 0.77 mmol, 5 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (60 mg, 0.15 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. La reacción se apaga con agua, y se forma un precipitado. El sólido se filtra, el filtrado se alcaliniza con NaOH ac. 2 N y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El residuo se purifica

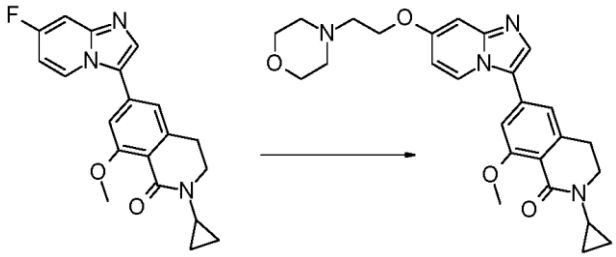
por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH en DCM, 1 a 2%) a fin de lograr **Comp. 188.**

2.83. Comp. 189.



A una solución de [(2S)-4,4-difluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (CAS# 1408057-44-2; 115 mg, 0.77 mmol, 10 eq.) en DMF (1 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 31 mg, 0.77 mmol, 10 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h. La reacción se apaga con agua y NaOH ac. 1 N. Se forma un precipitado, y el sólido se filtra. El sólido se lava con agua y pentano, y luego se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de obtener **Comp. 189.**

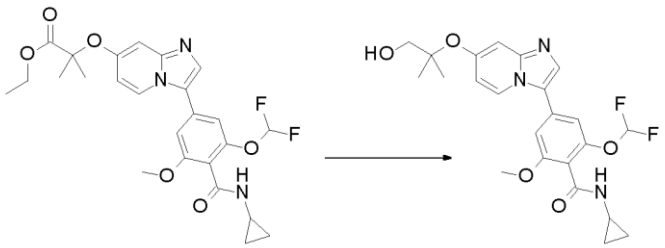
2.84. Comp. 197.



A una solución de 2-morfolinoetanol (CAS# 622-40-2;

95 µl, 0.78 mmol) en DMF seca (2.1 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 19 mg, 0.78 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 5 min. Se agrega **Int. 21** (55.0 mg, 0.16 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. Se agregan 2-morfolinoetanol (95 µl, 0.78 mmol) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 19 mg, 0.78 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM). El residuo obtenido se disuelve en DCM y se lava con una solución de NaOH ac. 1 N. La capa orgánica se pasa a través de un separador de fases y se concentra a fin de lograr **Comp. 197.**

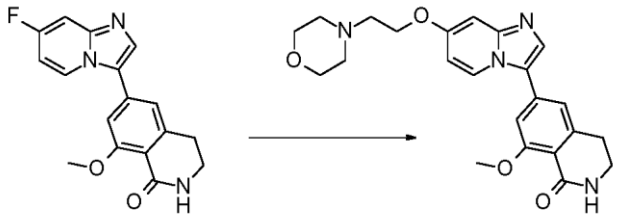
2.85. Comp. 209.



A una solución de **Int. 73** (70 mg, 0.139 mmol) en THF seco (2 ml) a 0°C se agrega por goteo una solución de $LiAlH_4$ 1M en THF (550 µl, 0.55 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. El medio de reacción se apaga con una solución al 10% ac. de NaOH y agua, y la mezcla resultante se agita a

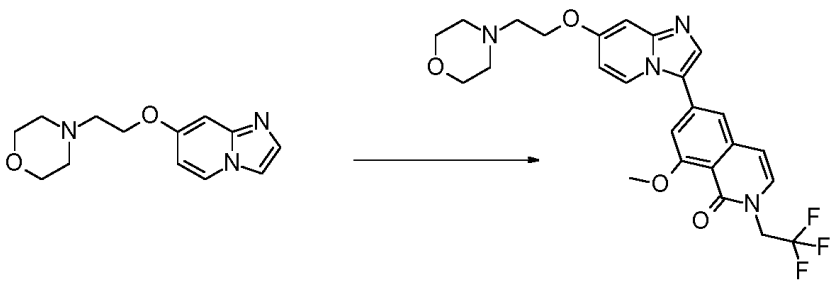
TA durante 20 min. La suspensión se filtra a través de una almohadilla de Celite® y se lava con EtOAc. El filtrado se filtra a través de un separador de fases, y se concentra. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 9% MeOH en DCM con 1.5% amoníaco) a fin de lograr **Comp. 209.**

2.86. Comp. 217.



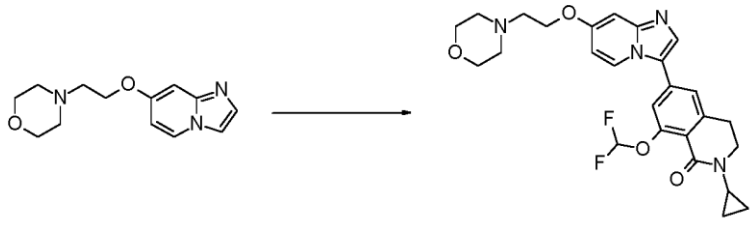
A una solución de 2-morfolinoetanol (195 µM, 1,61 mmol, 10 eq.) en DMF (1.5 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 38 mg, 0.96 mmol, 6 eq.), y la mezcla se agita durante 15 min. A continuación, se agrega **Int. 23** (50 mg, 0.16 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 96 h. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se recoge en EtOAc y DCM y se filtra. El filtrado se concentra, y el material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 10% en DCM). El residuo obtenido se recoge con una cantidad mínima de EtOAc, se agrega Et_2O, y la mezcla se sonica. El precipitado obtenido se filtra, se disuelve en DCM y se lava 3 veces con NaOH ac. 1 N. La capa orgánica se pasa a través de un separador de fases. El filtrado se evapora a fin de lograr **Comp. 217.**

2.87. Comp. 221.



Int. 25 (29 mg, 0.12 mmol, 1 eq.), **Int. 26** (30 mg, 0.09 mmol, 0.77 eq.), KOAc (18 mg, 0.18 mmol, 2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 4 mg, 0.004 mmol, 0.05 eq.) se suspenden en DMAC seco y desgaseado (0.9 ml). La mezcla se agita a 120°C durante 2 h. El medio de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de obtener un sólido, que se disuelve en EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se seca sobre $MgSO_4$. La filtración y la concentración logran **Comp. 221.**

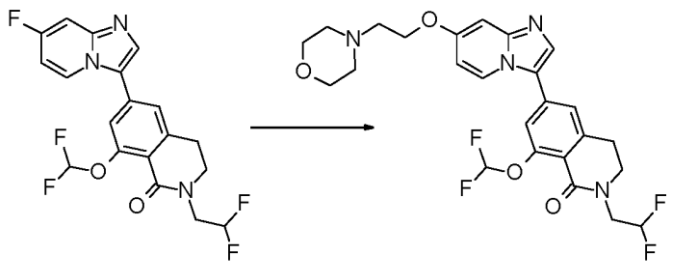
2.88. Comp. 224.



Int. 25 (39 mg, 0.16 mmol, 1 eq.), **Int. 28** (40 mg, 0.12 mmol, 0.77 eq.), KOAc (24 mg, 0.24 mmol, 2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 5 mg, 0.006 mmol, 0.05 eq.) se suspenden en DMAC seco y desgaseado (1.2 ml). La mezcla se

agita a 120°C durante 2 h. El medio de reacción se concentra al vacío. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice, seguido de HPLC preparatoria. El residuo obtenido se disuelve en DCM, la fase orgánica se lava con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se pasa a través de un separador de fases. La concentración del filtrado logra **Comp. 224**.

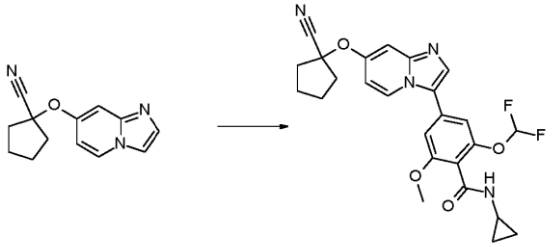
2.89. Comp. 247.



A una solución de 2-morfolinoetanol (CAS# 622-40-2; 24 µl, 0.19 mmol) en DMF seca (900 µl) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 8 mg, 0.19 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 10 min. Se agrega **Int. 32** (40 mg, 0.10 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4 h. Se agrega una solución de 2-morfolinoetanol (12 µl, 0.10 mmol) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 4 mg, 0.10 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Se agrega una solución de 2-morfolinoetanol (12 µl, 0.10 mmol) y NaH (60% dispersión en aceite mineral, 4 mg, 0.10 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. El medio de reacción se apaga con una solución sat. ac. de

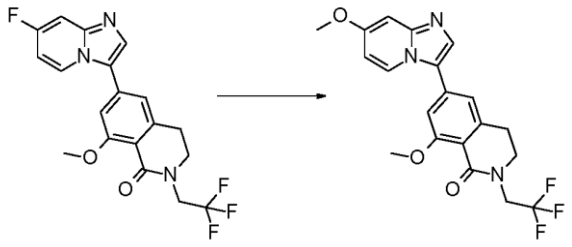
$NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM) y por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 247.**

2.90. Comp. 255.



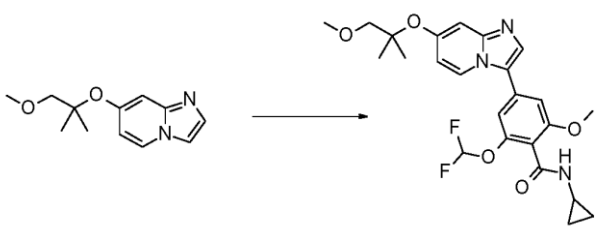
Int. 81 (15 mg, 0.07 mmol, 1 eq.), **Int. 11** (33 mg, 0.10 mmol, 1.5 eq.) y KOAc (19 mg, 0.20 mmol, 3 eq.) se suspenden en DMAC seco (1 ml), y la mezcla se desgasea con N_2. A continuación, se agrega Pd(dppf)Cl_2·DCM (CAS# 95464-05-4, 3 mg, 0.003 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla de reacción se agita a 110°C durante 4 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentran al vacío. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr **Comp. 255.**

2.91. Comp. 256.



A una solución de 2-morfolinoetanol (6 ml, 49.6 mmol, 5 eq.) en DMF (140 ml) a TA se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1.6 g, 39.7 mmol, 4 eq.), y la mezcla se agita durante 10 min. Luego, el medio de reacción se enfría hasta 0°C, y se agrega **Int. 2** (3.9 g, 9.92 mmol, 1 eq., que contiene 0.4% eq. mol. de MeOH) en DMF (20 ml), y la mezcla se agita a TA durante 2 h. El **Comp. 256** se forma como un subproducto de la reacción. La mezcla de reacción se hidroliza por medio de una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y agua, y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se disuelve en DCM y se lava con NaOH ac. 2 N. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con MeOH 0 a 8% en DCM); las fracciones que contienen **Comp. 256** se recogen y se evaporan. El residuo obtenido se tritura en Et_2O a fin de obtener **Comp. 256**.

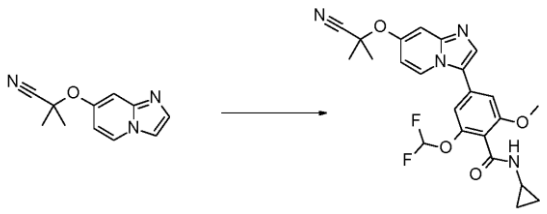
2.92. Comp. 260.



Int. 65 (18 mg, 0.08 mmol, 1 eq.), **Int. 11** (30 mg, 0.09 mmol, 1.1 eq.), KOAc (24 mg, 0.25 mmol, 3 eq.) y

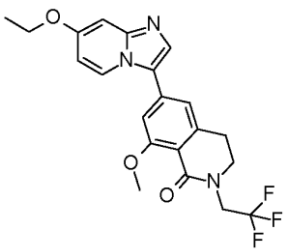
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 7 mg, 0.008 mmol, 0.1 eq.) se suspenden en DMAC seco (1 ml). La mezcla se agita a 100°C durante 2 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr **Comp. 260.**

2.93. Comp. 263.



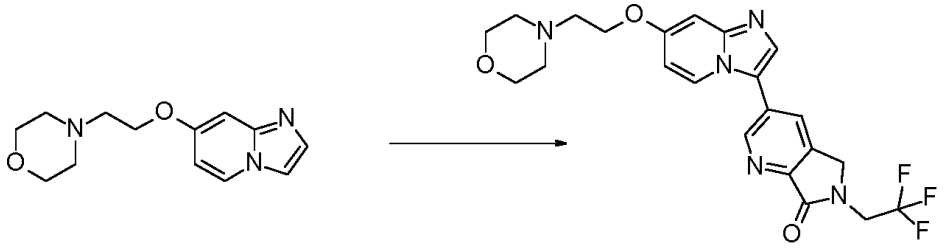
Int. 68 (64 mg, 0.32 mmol, 1 eq.), **Int. 11** (118 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.), KOAc (94 mg, 0.95 mmol, 3 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 26 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) se suspenden en DMAC seco (3 ml). La mezcla se agita a 100°C durante 20 h. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice a fin de lograr **Comp. 263.**

2.94. Comp. 264.



A una solución de [(2S)-1.4-dioxan-2-il]metanol (CAS# 406913-93-7; 5.80 g, 49.1 mmol) en DMF seca (100 ml) a 0°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral; 1.96 g, 49.1 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 20 min. Se agregan **Int. 2** (4.83 g, 12.3 mmol) y DMF seca (100 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se apaga con una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y agua bajo enfriamiento de hielo. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en EtOAc), y las fracciones correspondientes a 6-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona se concentran. El residuo obtenido se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 264.**

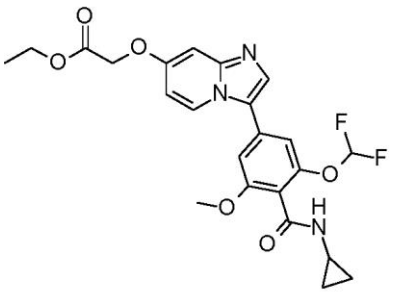
2.95. Comp. 266.



Int. 25 (34 mg, 0.14 mmol, 1 eq.), **Int. 37** (41 mg, 0.14 mmol, 1 eq.), KOAc (27 mg, 0.28 mmol, 2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4, 11 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq.)

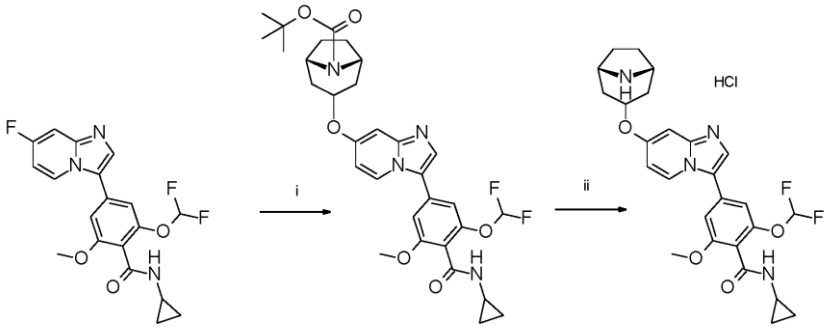
se suspenden en DMAC seco y desgaseado (1.3 ml). La mezcla se agita a 110°C durante 2 h. El medio de reacción se concentra al vacío. El material bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a fin de lograr **Comp. 266.**

2.96. Comp. 268.

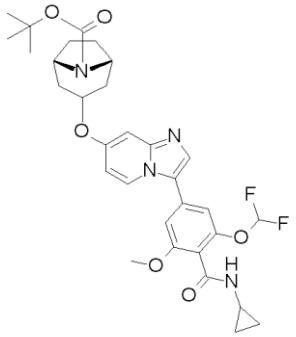


Etil 2-yodoacetato (CAS# 623-48-3, 15,2 µl, 0.128 mmol, 1.0 eq.) se agrega a una suspensión de **Int. 96** (50.0 mg, 0.128 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (50.2 mg, 0.154 mmol, 1.2 eq.) en DMF anhidra (1.0 ml), y la reacción se agita a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (10 ml) y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora hasta sequedad a fin de lograr **Comp. 268.**

2.97. Comp. 270.



2.97.1. Etapa i: (1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.

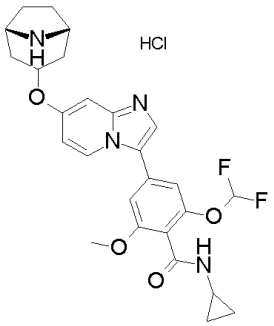


(1R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (CAS# 478837-18-2; (232 mg, 1 mmol, 4 eq.) se disuelve en DMF seca (2 ml), y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 40.9 mg, 1 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 10 min a TA, y se agrega **Int. 1** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Se agregan más NaH (40.9 mg, 1.0 mmol, 4 eq.) y terc-butil(1R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (232 mg, 1 mmol, 4 eq.) bajo agitación a TA. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil (1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-

fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butil.

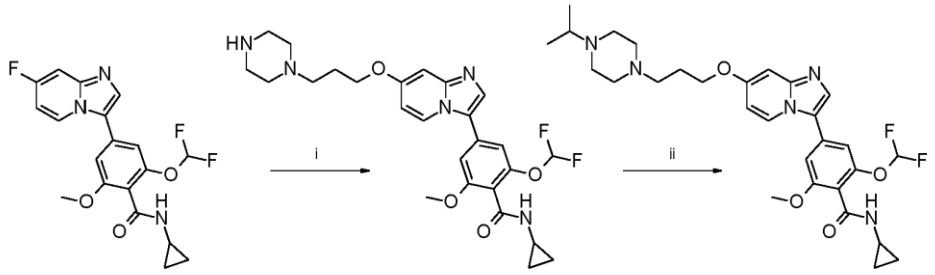
LCMS: MW (calc.): 598.3; m/z MW (obs.): 599.4 (M+H).

2.97.2. Etapa ii: Comp. 270

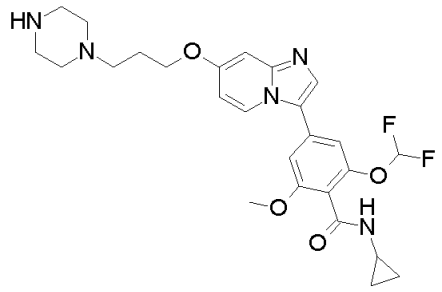


Se agrega HCl, 4N en 1.4-dioxano (1.84 ml) a terc-butil (1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1.2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (57 mg, 0.085 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h, y luego se evapora a presión reducida a fin de lograr **Comp. 270** como una sal de clorhidrato.

2.98. Comp. 279.



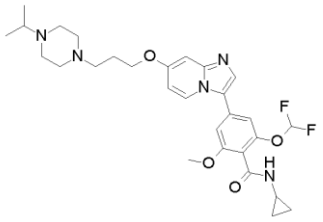
2.98.1. Etapa i: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida



Se disuelve 1-Piperazinapropanol (CAS# 5317-32-8; 147 mg, 1.02 mmol, 2 eq.) en DMF seca (2 ml), se enfría en un baño de hielo, y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 40.9 mg, 1 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (200 mg, 0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar lentamente hasta TA durante la noche bajo agitación. Se agrega otra porción de 1-Piperazinapropanol (147 mg, 1 mmol, 2 eq.) y NaH (40.9 mg, 1 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% MeOH en DCM) a fin de lograr *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.

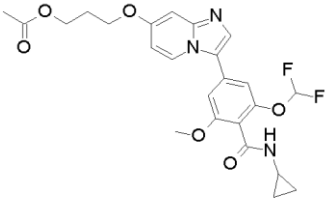
LCMS: MW (calc.): 515.2; m/z MW (obs.): 516.1 (M+H).

2.98.2. Etapa ii: Comp. 279.



N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida (100 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) se disuelve en acetona seca (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 82.2 mg, 0.4 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA durante 3 h, y luego se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 279.**

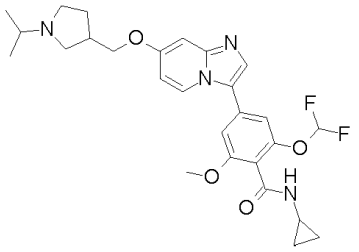
2.99. Comp. 282



A una solución enfriada (0°C) de propano-1,3-diol (373 µl, 5.06 mmol, 4.0 eq.) en DMF, secada sobre tamices moleculares 3 Å (2.5 ml) se agrega NaH (60% dispersión en

aceite mineral, 96.1 mg, 2.40 mmol, 1.9 eq.). La mezcla se entibia hasta TA y se agita durante 30 min. Luego se agrega **Int. 1** (500 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq.) en una porción. La mezcla se agita a TA durante 16 h, luego se vierte en 50 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con 3×40 ml de EtAOc. Las capas orgánicas acuosas se lavan con 30 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ seguido de 30 ml de salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a 40°C hasta sequedad. El producto bruto resultante se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 4% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 282.**

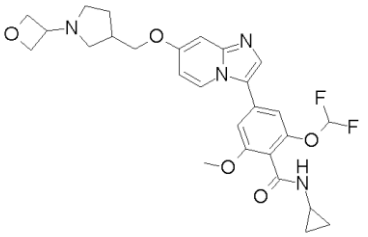
2.100. Comp. 287.



El **Int 99** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) se disuelve en acetona seca (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 89.7 mg, 0.42 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA. Después de 2 h, la reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice

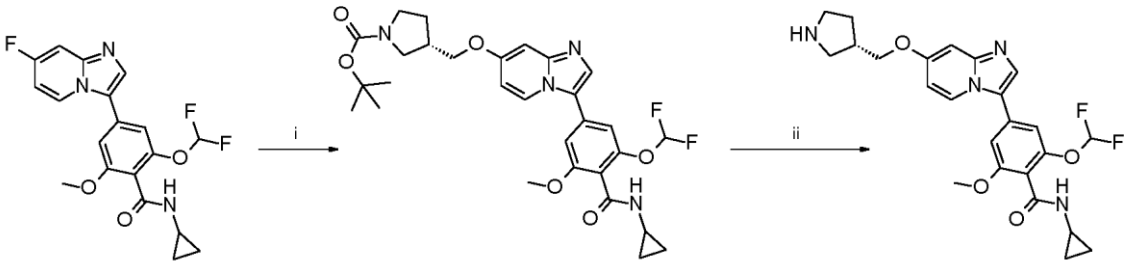
(eluyendo con 0 a 30% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 287.**

2.101. Comp. 288.



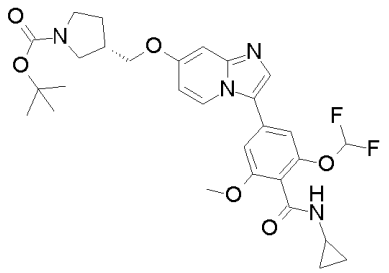
El **Int 99** (82 mg, 0.17 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 89.7 mg, 0.42 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA. Después de 2 h, la reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 287.**

2.102. Comp. 314.



2.102.1. Etapa i: (3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-

fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

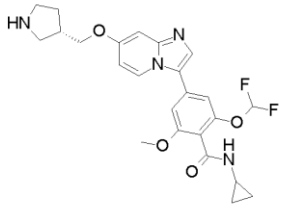


(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 199174-24-8; 360 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) se disuelve en DMF seca (3.5 ml), se enfría en un baño de hielo, y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 71.5 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (350 mg, 0.9 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA bajo agitación y se deja agitar durante la noche. Se agrega otra porción de terc-butil (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (360 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) y NaH (71.5 mg, 1.8 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2.5 días. Se agrega otra porción de terc-butil (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (180 mg, 0.9 mmol, 1 eq.) y NaH (35.7 mg, 0.9 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía

instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 6% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil (3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato.

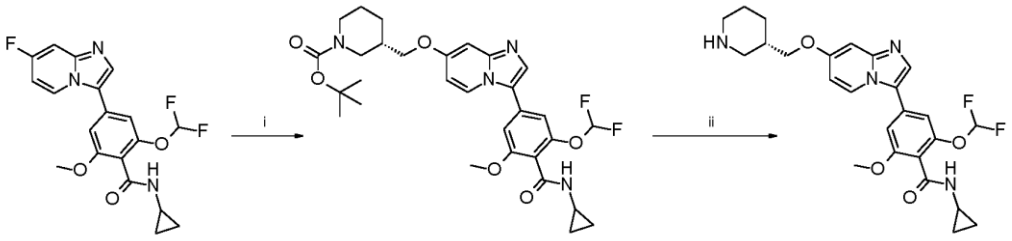
LCMS: MW (calc.): 572.2; m/z MW (obs.): 573.1 (M+H).

2.102.2. Etapa ii: Comp. 314.

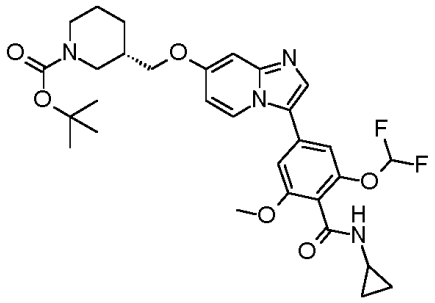


(3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (446 mg, 0.78 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4 N, en 1.4-dioxano (3 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extraen con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr **Comp. 314**.

2.103. Comp. 315.



2.103.1. Etapa i: (3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

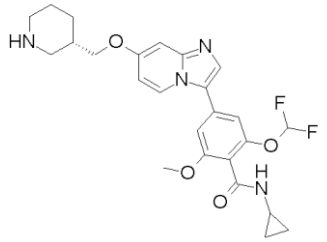


(3S)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 140695-84-7; 385 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) se disuelve en DMF seca (3.5 ml), se enfría en un baño de hielo, y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 71.5 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (350 mg, 0.9 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA bajo agitación y se deja agitar durante la noche. Se agrega otra porción de Terc-butil (3S)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (385 mg, 1.8 mmol, 2 eq.) y NaH (71.5 mg, 1.8 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2.5 días. Se agrega otra porción de terc-butil (3S)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (192.5 mg, 0.9 mmol, 1 eq.) y NaH (35.7 mg, 0.9 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan

sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 6% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil (3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato.

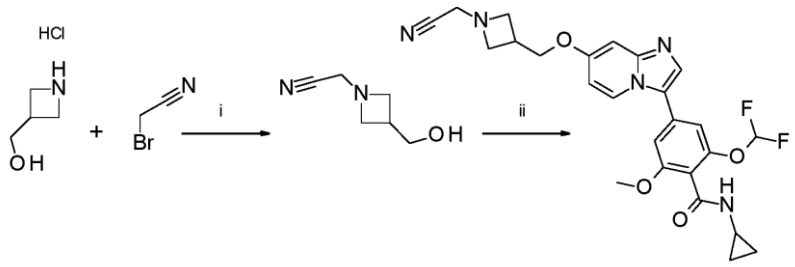
LCMS: MW (calc.): 586.3; m/z MW (obs.): 587.2 (M+H).

2.103.2. Etapa ii: Comp. 315.

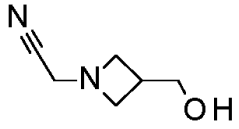


(3S)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (522 mg, 0.89 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4N en 1.4-dioxano (3 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr **Comp. 315.**

2.104. Comp. 322.

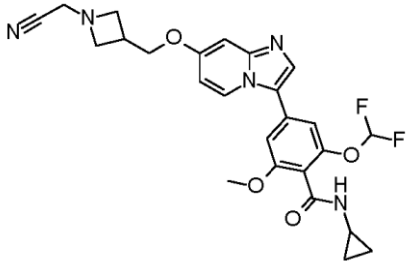


2.104.1. Etapa i: 2-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]acetonitrilo.



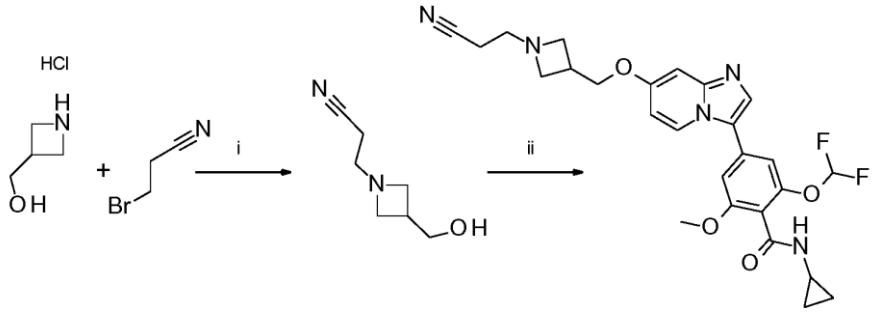
Se agrega 2-bromoacetonitrilo (CAS# 590-17-0, 178 µl, 2.55 mmol, 1.05 eq.) a una suspensión de clorhidrato de azetidin-3-ilmetanol (CAS# 928038-44-2, 300 mg, 2.43 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (772 mg, 5.58 mmol, 2.3 eq.) en ACN (10.0 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, luego se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 8% MeOH en DCM) a fin de lograr 2-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]acetonitrilo.

2.104.2. Etapa ii: Comp. 322.

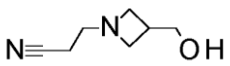


NaH (60% dispersión en aceite mineral, 20.4 mg, 0.511 mmol, 4 eq.) se agrega a una solución de 2-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]acetonitrilo (67.7 mg, 0.537 mmol, 4,2 eq.) en DMF anhidra (2 ml) a 5°C durante 10 min. El **Int. 1** (50.0 mg, 0.128 mmol, 1 eq.) se agrega a la mezcla de reacción, y la reacción se agita a TA durante la noche. La reacción se diluye con EtOAc (15 ml), luego se agrega agua (1 ml), y se separan las capas. La capa orgánica se lava con una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$ (3×20 ml), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 322.**

2.105. Comp. 323.



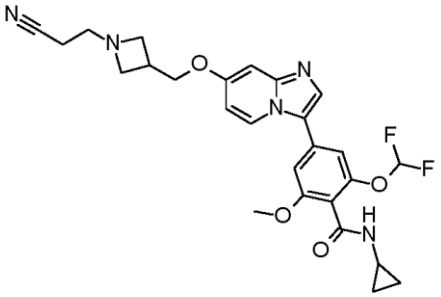
2.105.1. Etapa i: 3-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]propanonitrilo.



Se agrega 3-bromopropanonitrilo (CAS# 19481-82-4, 211 µl, 2.55 mmol, 1.05 eq.) a una suspensión de clorhidrato de azetidin-3-ilmetanol (CAS# 928038-44-2, 300 mg, 2.43 mmol,

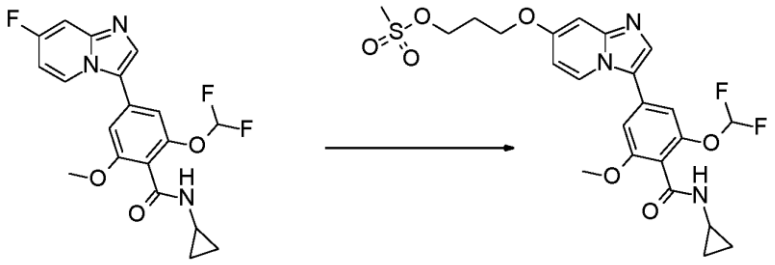
1 eq.) y K_2CO_3 (772 mg, 5.58 mmol, 2.3 eq.) en ACN (10.0 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, luego se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 8% MeOH en DCM) a fin de lograr 3-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]propanonitrilo.

2.105.2. Etapa ii: Comp. 322.



Se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 20,4 mg, 0.511 mmol, 4 eq.) a una solución de 3-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]propanonitrilo (75.2 mg, 0.537 mmol, 4.2 eq.) en DMF anhidra (1 ml) a 5°C durante 10 min. El **Int. 1** (50.0 mg, 0.128 mmol, 1 eq.) se agrega a la mezcla de reacción, y la reacción se agita a TA durante la noche. La reacción se diluye con EtOAc (15 ml), luego se agrega agua (1 ml), y se separan las capas. La capa orgánica se lava con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (3×20 ml), se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 323.**

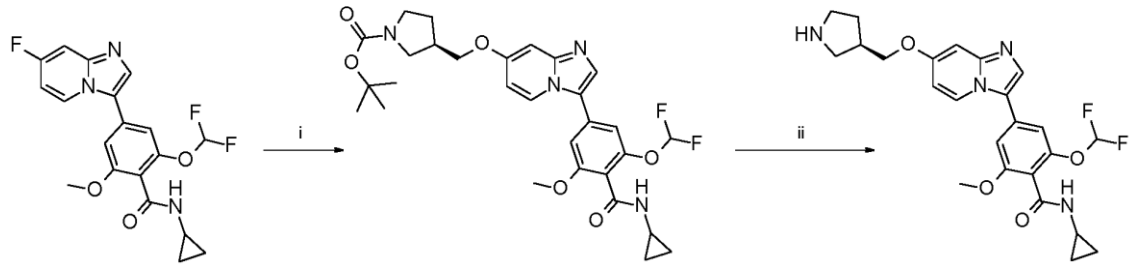
2.106. Comp. 333.



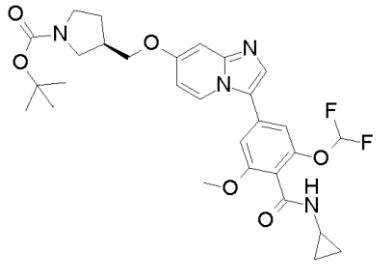
A una solución de propano-1,3-diol (CAS# 504-63-2; 1,31 ml, 17.7 mmol, 10 eq.) en DMF seca (3.50 ml) a 0°C se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 156 mg, 3.90 mmol, 2.2 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA y se agita durante 1 h. El **Int. 1** (700 mg, 1.77 mmol, 1 eq.) se agrega, y la mezcla se agita a TA durante 64 h. La mezcla de reacción se vierte en 120 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y se extrae con 2×100 ml de DCM. Las capas orgánicas acuosas se lavan con 100 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, luego, con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se suspende en DCM seco (45.0 ml). Se agrega Et_3N (561 µl, 3.98 mmol, 2.25 eq.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (CAS# 124-63-0; 186 µl, 2.39 mmol, 1.35 eq.). La mezcla se agita a TA durante 30 min, y luego se diluye con 100 ml de DCM, se lava con 2 × 100 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ seguido de 70 ml de salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 y de la filtración, el solvente se evapora, y el producto bruto resultante se purifica por medio de la cromatografía instantánea (eluyendo con un gradiente de 0 a 2%

MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 333.**

2.107. Comp. 334.



2.107.1. Etapa i: (3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

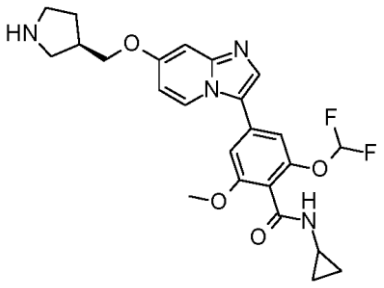


(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 138108-72-2; 360 mg, 1.8 mmol, 3.6 eq.) se disuelve en DMF seca (2 ml), se enfría en un baño de hielo, y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 40.9 mg, 1.0 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (200 mg, 0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA bajo agitación y se deja agitar durante la noche. Se agrega otra porción de terc-butil (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (180 mg, 0.9 mmol, 1.8 eq.) y NaH (20.5 mg,

0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2.5 días, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 6% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil (3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato.

LCMS: MW (calc.): 572.2; m/z MW (obs.): 573.1 (M+H).

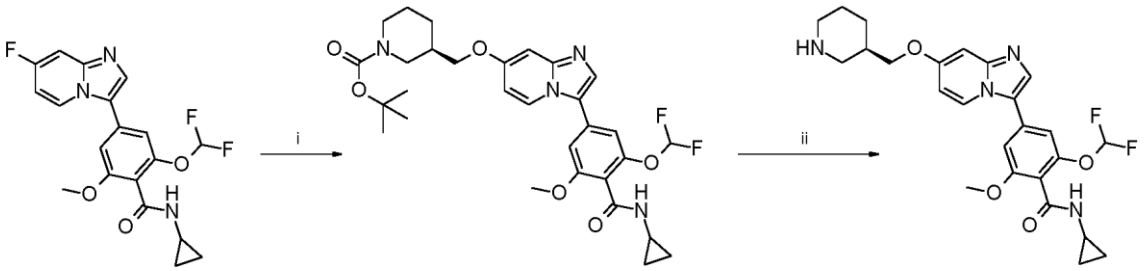
2.107.2. Etapa ii: Comp. 334.



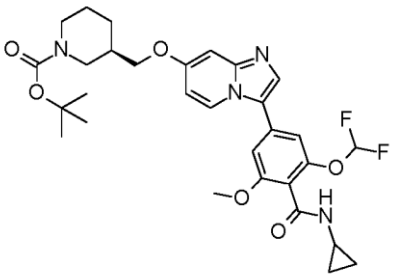
(3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (271 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4N en 1.4-dioxano (2 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. sat. ac. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión

reducida a fin de lograr **Comp. 334.**

2.108. Comp. 335.



2.108.1. Etapa i: (3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

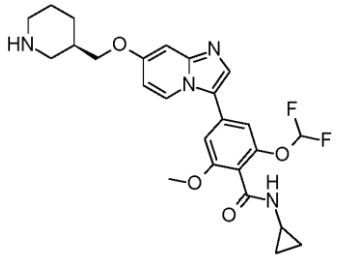


(3R)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 140695-85-8, 385 mg, 1.79 mmol, 3.5 eq.) se disuelve en DMF seca (3.5 ml), se enfría en un baño de hielo. y se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 40.9 mg, 1.02 mmol, 2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 10 min, y luego se agrega **Int. 1** (200 mg, 0.51 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA bajo agitación y se deja agitar durante la noche. Se agrega otra porción de terc-butil (3R)-3-(hidroximetil)piperidina-1-

carboxilato (192.5 mg, 0.89 mmol, 1 eq.) y NaH (20.5 mg, 0.5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2.5 días, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 8% MeOH en DCM) a fin de lograr terc-butil (3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato.

LCMS: MW (calc.): 586.3; m/z MW (obs.): 587.2 (M+H).

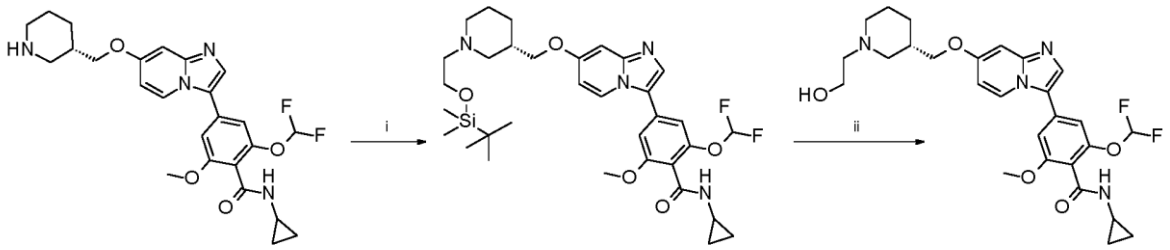
2.108.2. Etapa ii: Comp. 335.



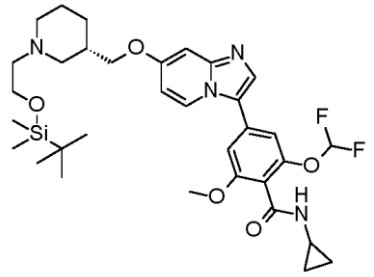
Terc-butil (3R)-3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1.2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato (221 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) se disuelve en HCl, 4N en 1.4-dioxano (2 ml) y se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve con DCM y se transfiere a un embudo de separación. Se agregan agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión

reducida a fin de lograr **Comp. 335.**

2.109. Comp. 340.



2.109.1. Etapa i: 4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

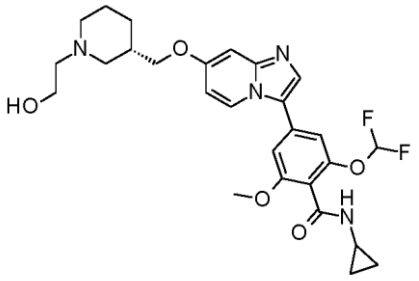


Comp. 315 (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (CAS# 102191-92-4; 39.2 µl, 0.2 mmol, 2 eq.) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 109 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA durante 2 h, luego se almacena a -16°C durante 2.5 días. La mezcla de reacción se entibia hasta TA, se diluye con agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y luego se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se

filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr 4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

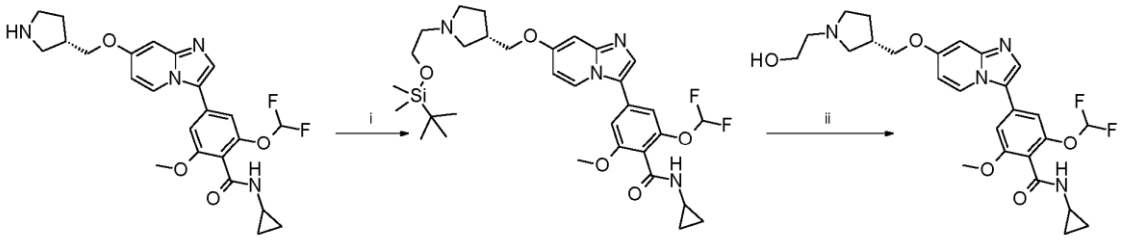
LCMS: MW (calc.): 644.3; m/z MW (obs.): 645.2 (M+H).

2.109.2. Etapa ii: Comp. 340.

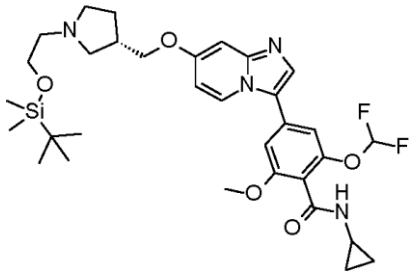


4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (66 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl) seguido de 3 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 340.**

2.110. Comp. 341.



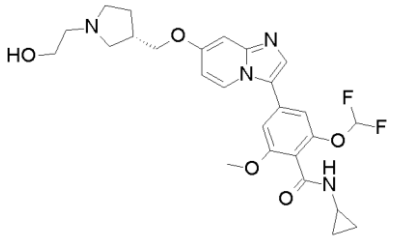
2.110.1. Etapa i: 4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.



Comp. 314 (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (CAS# 102191-92-4; 39.3 µl, 0.2 mmol, 2 eq.) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 112 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA durante 2 h, luego se almacena a -16°C durante 2.5 días. La mezcla de reacción se entibia hasta TA, se diluye con agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y luego se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr 4-[7-[[(3S)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

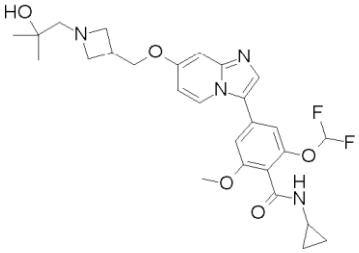
LCMS: MW (calc.): 630.3; m/z MW (obs.): 631.2 (M+H).

2.110.2. Etapa ii: Comp. 341.



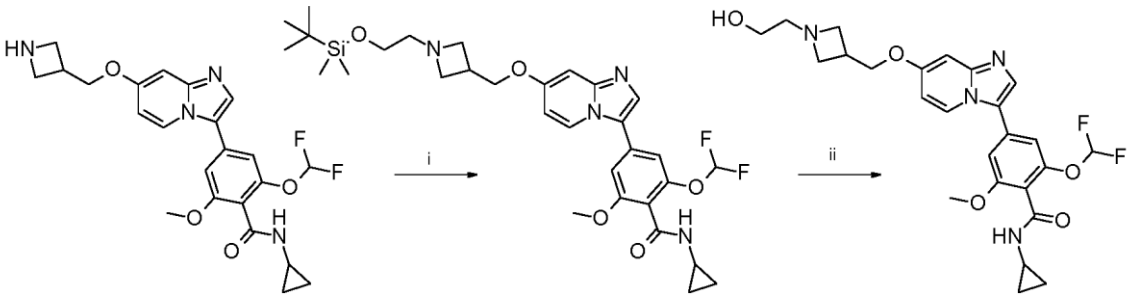
4-[7-[[(3S)-1-[2-[Terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (62 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl), seguido de 3 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 341.**

2.111. Comp. 342.

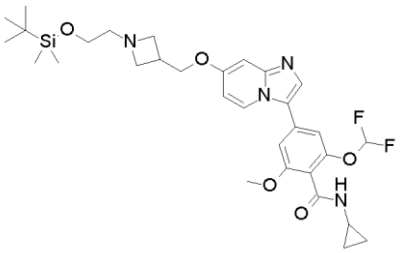


A una suspensión de **Int. 93** (50 mg, 0.109 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (15 mg, 0.109 mmol, 1 eq.) en CAN seco (1 ml) se agrega 1.1-dimetiloxirano (CAS# 558-30-5; 16 mg, 0.218 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 7 días, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 342.**

2.112. Comp. 343.



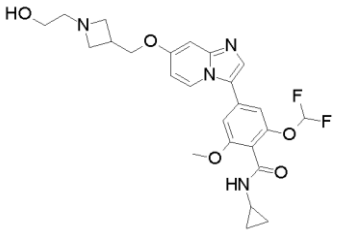
2.112.1. Etapa i: 4-[7-[[1-[2-[tertbutil(dimetil)silil]oxietil]azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-Nciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.



A una solución de **Int. 93** (50 mg, 0.109 mmol, 1 eq.) y (terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (CAS# 102191-92-4; 42 µl, 0.218 mmol, 2 eq.) en THF seco (2 ml) se agregan 2 gotas de AcOH. Se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 116 mg, 0.545 mmol, 5 eq.) a 0°C, y la mezcla de reacción se entibia lentamente hasta TA y se agita a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en

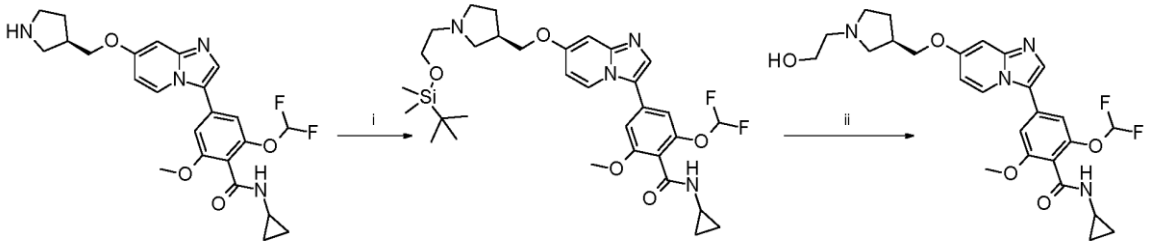
gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% MeOH en DCM) a fin de lograr el compuesto esperado.

2.112. 2. Etapa ii: Comp. 343.



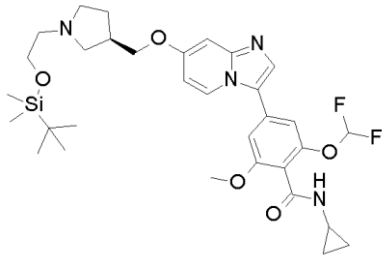
A una solución de 4-[7-[[1-[2-[tertbutil(dimetil)silil]oxietil]azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-Nciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (30 mg, 0.048 mmol, 1 eq.) en ACN (0.5 ml) se agregan clorotrimetilsilano (1.2 µl, 0.009 mmol, 2 mol %) y agua (0.876 µl, 0.048 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 24 h. Se agregan tres gotas de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, y el residuo obtenido se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 343.**

2.113. Comp. 349.



2.113.1. Etapa i: 4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-

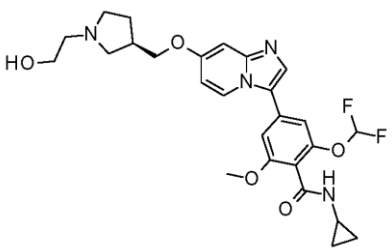
il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.



Comp. 334 (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (CAS# 102191-92-4; 36 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 112 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA durante 2 h, luego se diluye con agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y luego se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr 4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

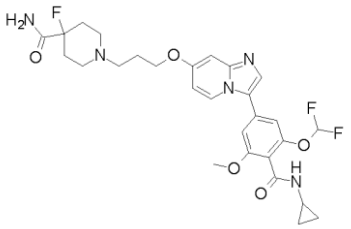
LCMS: MW (calc.): 630.3; m/z MW (obs.): 631.1 (M+H).

2.113.2. Etapa ii: Comp. 349.



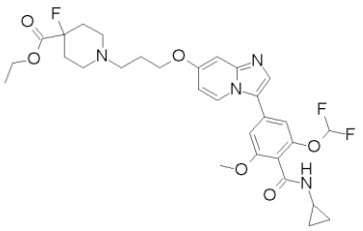
4-[7-[[(3R)-1-[2-[Ter-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (66 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl) seguido de 3 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 349.**

2.114. Comp. 361.



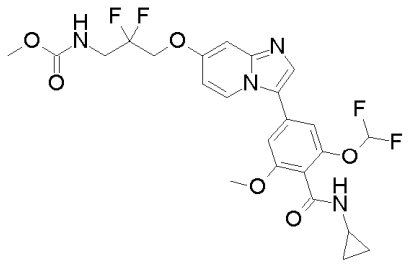
NH_4OH (25% en agua; 505 µl, 3.24 mmol) se agrega a una solución de **Comp. 363** (50.0 mg, 0.0810 mmol) en MeOH (1.0 ml) a TA. La reacción se deja agitar 3 h, luego se evapora hasta sequedad. El producto bruto se disuelve en 0.7 ml de DMSO, se filtra y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 361.**

2.115. Comp. 363.



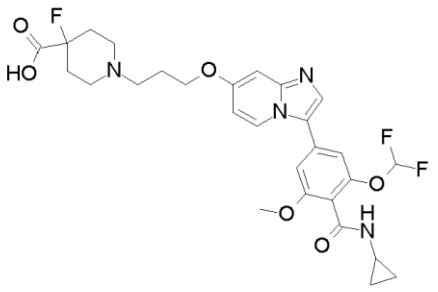
Una suspensión de **Comp. 333** (50 mg, 0.093 mmol, 1 eq.), clorhidrato de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato (CAS# 845909-49-1; 23.7 mg, 0.112 mmol, 1.2 eq.), yoduro de potasio (20.3 mg, 0.121 mmol, 1.3 eq.) y $NaHCO_3$ (23.5 mg, 0.280 mmol, 3 eq.) se agita en DMF seca (0.7 ml) a 85°C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta TA, se diluye con EtOAc (20 ml) y se lava con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra hasta sequedad a fin de lograr **Comp. 363.**

2.116. Comp. 365.



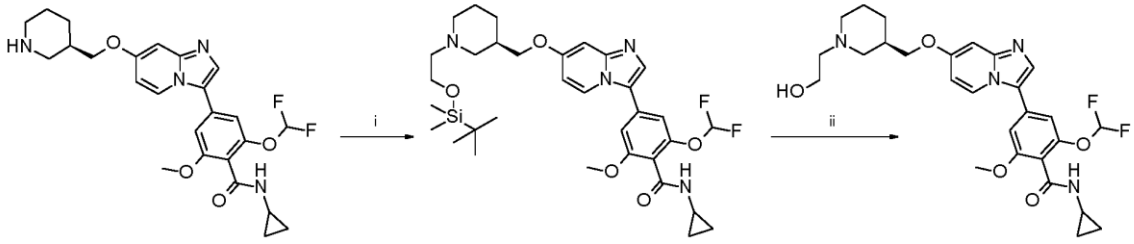
A una solución de **Comp. 364** (40 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) en DCM seco (2 ml) se agregan DIPEA (15.6 µl, 0.09 mmol, 1.1 eq.) y metil cloroformiato (6.3 µl, 0.08 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se deja agitar a TA durante 3 h, se apaga con 15 ml de sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y se extrae con 3×15 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtra, y el solvente se evapora hasta sequedad a fin de obtener un producto bruto. Se agrega una pequeña cantidad de DCM. El solvente se decanta y se elimina, y el sólido obtenido se seca a fin de lograr **Comp. 365.**

2.117. Comp. 366.

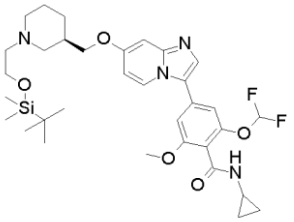


Una solución de LiOH (5.19 mg, 0.217 mmol, 3 eq.) en agua (1 ml) se agrega a una solución de **Comp. 363** (50.2 mg, 0.072 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml), y la reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora, y el producto bruto se purifica por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 366.**

2.118. Comp. 370.



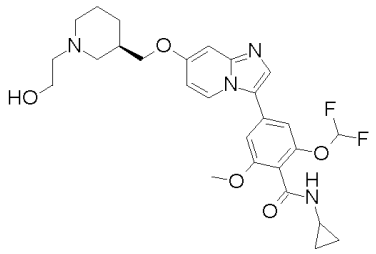
2.118.1. Etapa i: 4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.



Comp. 335 (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en THF seco (2 ml). Se agregan dos gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (CAS# 102191-92-4; 39 µl, 0.2 mmol, 2 eq.) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 110 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, y luego se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se evaporan a presión reducida a fin de lograr 4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.

LCMS: MW (calc.): 644.3; m/z MW (obs.): 645.0 (M+H).

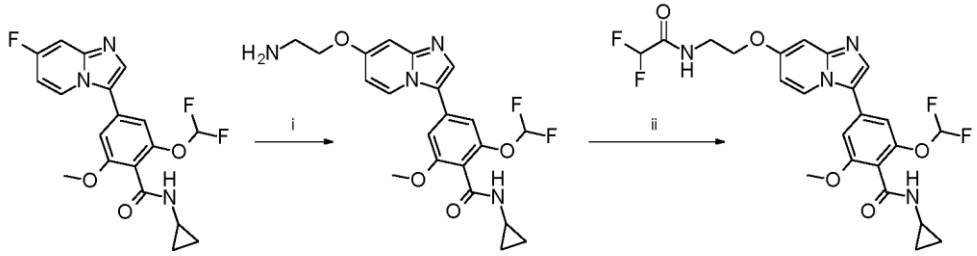
2.18.2. Etapa ii: Comp. 370.



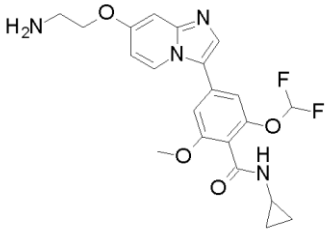
4-[7-[[(3R)-1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (63 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) se disuelve en ACN (2 ml), y se agrega agua (100 µl) seguido de 3 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min, la

mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve en DMF (1 ml) y se purifica por HPLC preparatoria a fin de lograr **Comp. 370.**

2.119. Comp. 371.



2.119.1. Etapa i: 4-[7-(2-aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxibenzamida.

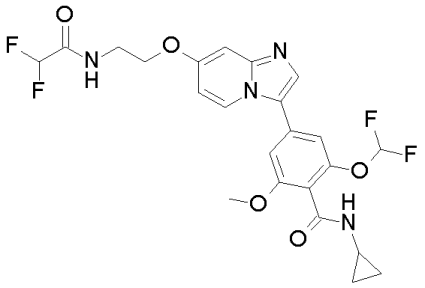


A una soluc ɔl (31 µl, 0.511 mmol, 4 eq.) en DMF seca (1 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 21 mg, 0.511 mmol, 4 eq.) a 0°C, y la mezcla se agita a 0°C durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (50 mg, 0.128 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche y luego a 40°C, durante 48 h. La mezcla de reacción se apaga con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El residuo bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% (MeOH + 1% NH_3) en DCM) a fin de lograr 4-[7-(2-

aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxibenzamida.

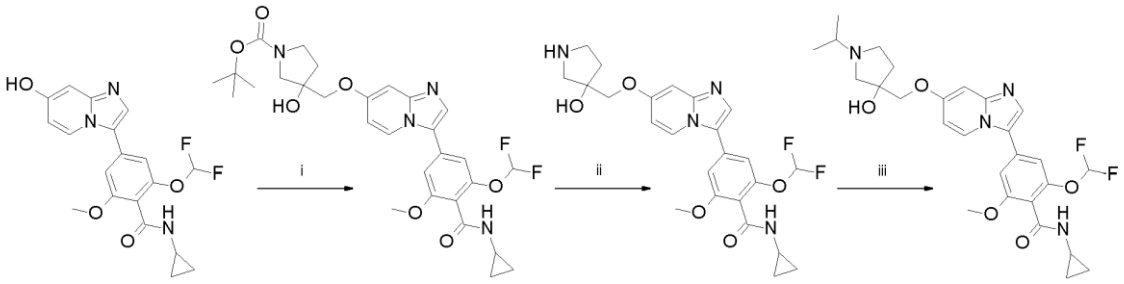
LCMS: MW (calc.): 432.2; m/z MW (obs.): 433.0 (M+H).

2.119.2. Etapa ii: Comp. 371.

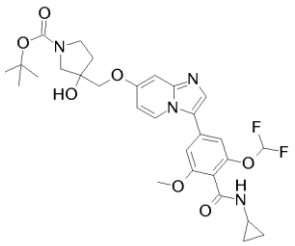


A una solución de ácido difluoroacético (2.9 µl, 0.0462 mmol, 1.1 eq.) en DCM seco (5 ml) se agregan DMF seca (20 µl) y cloruro de oxalilo (4.14 µl, 0.0483 mmol, 1.15 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h y se concentra hasta sequedad. El residuo bruto se disuelve en DCM seco (5 ml), y se agregan DIPEA (11 µl, 0.063 mmol, 1.5 eq.) y 4-[7-(2-aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxibenzamida (18.9 mg, 0.420 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, se apaga con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% (MeOH + 1% NH_3) en DCM) a fin de lograr **Comp. 371.**

2.120. Comp. 372.



2.120.1. Etapa i: 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

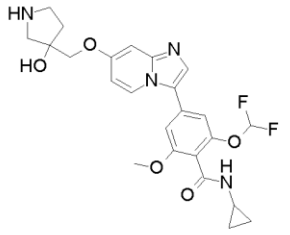


A una solución de **Int. 96** (24 mg, 0.061 mmol, 1 eq.) en DMF seca (0.6 ml) se agregan terc-butil 1-oxa-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato (CAS # 301226-25-5; 13 mg, 0.061 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (22 mg, 0.067 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante la noche, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 70% (DCM/MeOH/NH_3 en agua 90/9.5/0.5) en DCM) a fin de lograr 3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-

henil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

LCMS: MW (calc.): 588.2; m/z MW (obs.): 589.2 (M+H).

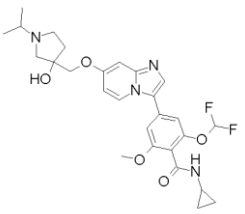
2.120.2. Etapa ii: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida.



3-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-henil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0.054 mmol, 1 eq.) se solubiliza en HCl, 4N en 1.4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 h, se diluye con agua, se apaga con una sol ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran hasta sequedad a fin de lograr *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida.

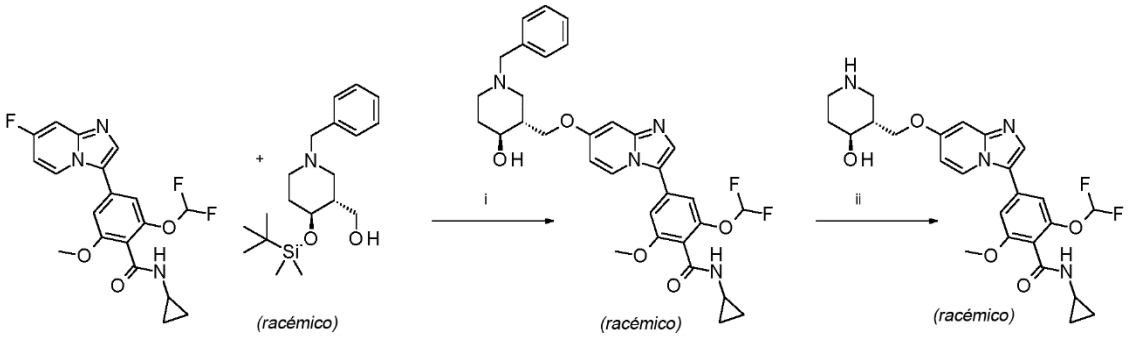
LCMS: MW (calc.): 488.2; m/z MW (obs.): 489.1 (M+H).

2.120.3. Etapa iii: Comp. 372.



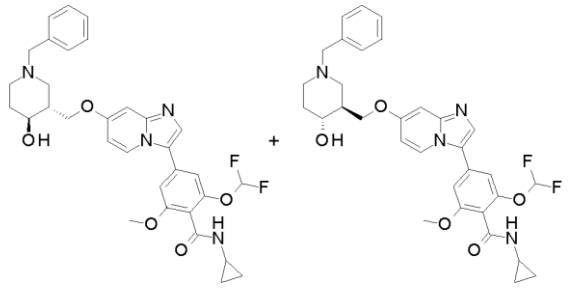
A una solución de *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida (25 mg, 0.045 mmol, 1 eq.) en THF seco (0.9 ml) se agregan 2 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, y se agregan acetona (6.6 µl, 0.089 mmol, 2 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 19 mg, 0.089 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita a TA durante 2 h, se diluye con agua, se apaga con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 70% (DCM/MeOH/NH_3 en agua 80/19/1) en DCM) a fin de lograr **Comp. 372.**

2.121. Comp. 373.



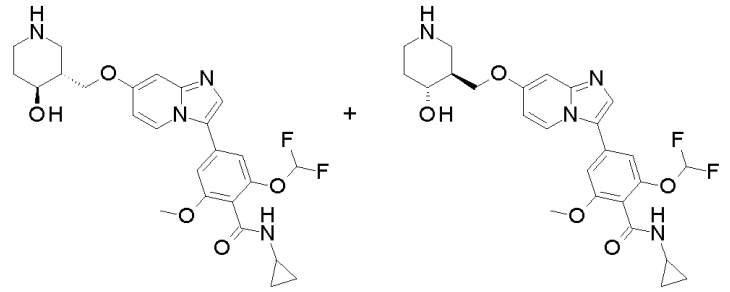
2.121.1. Etapa i: mezcla de 4-[7-[[(3R,4S)-1-bencil-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida / 4-[7-[[(3S,4R)-1-bencil-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-

(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida.



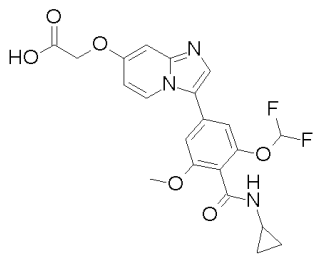
A una solución de **Int. 95** (33 mg, 0.0754 mmol, 1 eq.) en DMF seca (3 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 6 mg, 0.151 mmol, 2 eq.) a 0°C, y la mezcla se agita durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (30 mg, 0.0754 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 48 h. Se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 6 mg, 0.151 mmol, 2 eq.), y la mezcla se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% (MeOH + 1% NH_3) en DCM) a fin de lograr 4-[7-[[(3R,4S)-1-bencil-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida / 4-[7-[[(3S,4R)-1-bencil-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida, mezcla racémica.

2.121.2. Etapa ii: Comp. 373.



A una solución de 4-[7-[[(3R,4S)-1-bencil-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida (26 mg, 0.0439 mmol, 1 eq.) en isopropanol seco (2 ml) se agregan formiato de amonio (14 mg, 0.219 mmol, 5 eq.) y 10% Pd/C (14 mg, 0.0133 mmol, 0.3 eq.) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante la noche. Se agregan formiato de amonio (14 mg, 0.219 mmol, 5 eq.) y 10% Pd/C (14 mg, 0.0133 mmol, 0.3 eq.) bajo atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtra sobre una almohadilla de algodón y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica usando una placa de TLC preparatoria (eluyendo con 10% MeOH + 0.5% NH_3 en DCM) a fin de lograr **Comp. 373** (mezcla racémica).

2.122. Comp. 396.

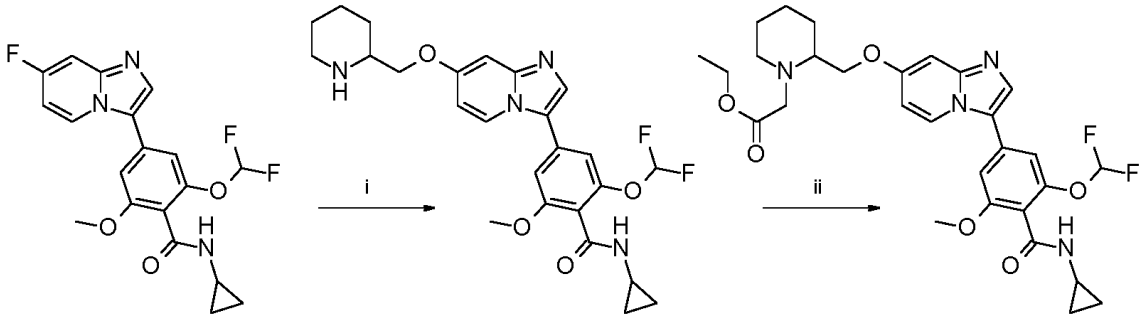


Una solución de LiOH (36.3 mg, 1.51 mmol) en agua (1.0 ml) se agrega a una suspensión de **Comp. 268** (180 mg, 0.379 mmol) en THF (1.0 ml), y la reacción se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con agua (4 ml), y se ajusta el pH a 7 con 6N HCl. El precipitado obtenido se filtra y se seca a fin de obtener **Comp. 396.**

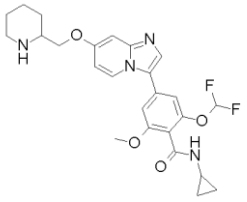
2.123. Comp. 386 & Comp. 387.

Comp. 330 (50 mg) se diluye en MeOH (2 ml) y se separa mediante SFC (cromatografía de fluido supercrítico, conforme a sus siglas en inglés) preparatoria quiral (columna Chiralpak IG, 10 mm ID × 250 mm L, 5 µm tamaño de partícula), eluyendo con 50% EtOH en CO_2 líquido a fin de lograr **Comp. 386,** como el compuesto de elución rápida, y **Comp. 387,** como el compuesto de elución lenta.

2.124. Comp. 397.



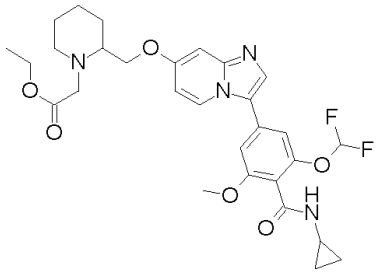
2.124.1. Etapa i: N-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.



A una solución de 2-piperidinametanol (CAS # 3433-37-2; 177 mg, 1.5 mmol, 2 eq.) en DMF seca (5 ml) se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 61 mg, 1.5 mmol, 2 eq.) a 0°C, y la mezcla se agita durante 10 min. Se agrega **Int. 1** (300 mg, 0.77 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Se agrega NaH (60% dispersión en aceite mineral, 30 mg, 0.77 mmol, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche, se apaga con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 15% MeOH en DCM) a fin de lograr *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida.

LCMS: MW (calc.): 486.2; m/z MW (obs.): 487.6 (M+H).

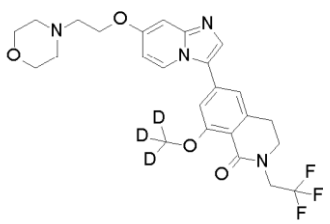
2.124.2. Etapa ii: Comp. 397.



A una solución de *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida (50 mg, 0.0997 mmol, 1 eq.) y etil glioxilato (CAS# 924-44-7; 20 µl, 0.199 mmol, 2 eq.) en THF seco (5 ml)

se agregan 2 gotas de AcOH. Se agrega $NaBH(OAc)_3$ (CAS# 56553-60-7; 106 mg, 0.498 mmol, 5 eq.) a 0°C, y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con 0 a 20 % MeOH en DCM) a fin de lograr **Comp. 397.**

2.125. Comp. 398.

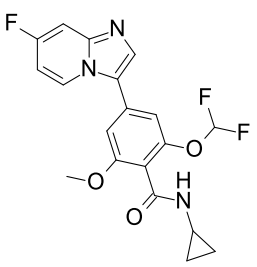
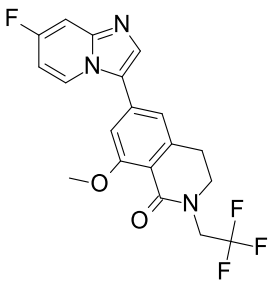


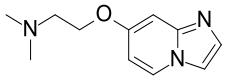
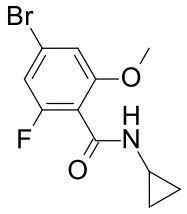
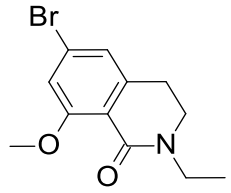
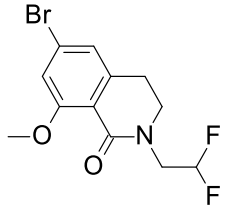
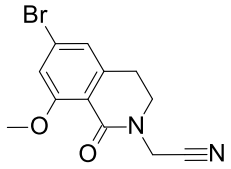
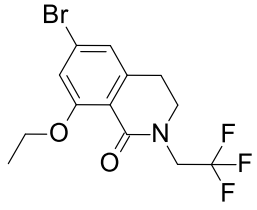
A una solución de **Int. 91** (3.165 g, 9.28 mmol, 1.13 eq.) en 1.4-dioxano (26 ml), bajo atmósfera de N_2, se agregan **Int. 25**, sal de di-HCl (2.63 g, 8.21 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (3.972 g, 28.74 mmol, 3.5 eq.) y ácido piválico (CAS# 75-98-9; 839 mg, 8.2 mmol, 1 eq.). Se agrega $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (CAS# 95464-05-4; 335 mg, 0.41 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 20°C y se filtra a través de una almohadilla de Dicalite™. El filtrado se evapora a presión reducida. El producto bruto resultante se suspende en EtOAc y se agita a TA durante 30 min. El sólido se filtra y se enjuaga con heptano. El sólido se disuelve en EtOH (9 ml), y una solución de 4N HCl

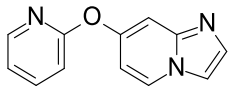
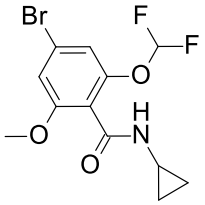
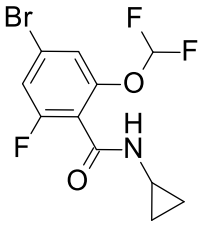
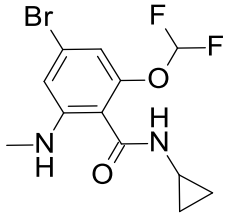
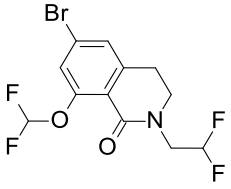
en 1.4-dioxano (9 ml) se agrega por goteo. La suspensión se agita a TA durante la noche. El sólido se filtra, se enjuaga con acetona y se seca bajo vacío a fin de lograr el producto esperado como una sal de di-HCl.

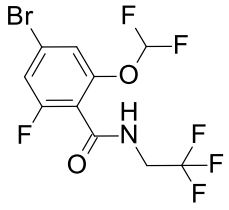
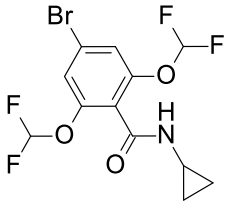
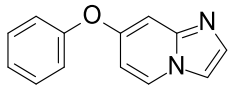
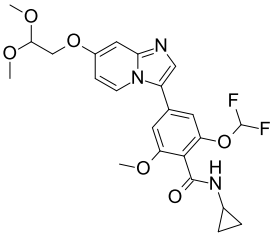
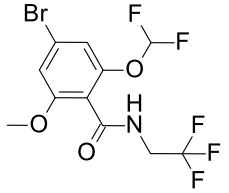
Tabla II. Intermediarios usados para los compuestos de la invención.

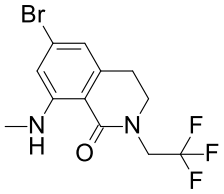
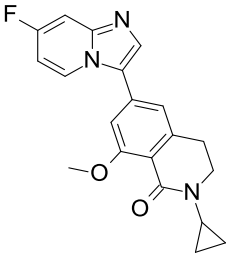
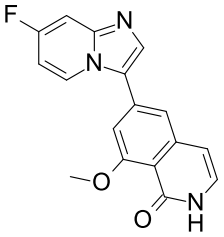
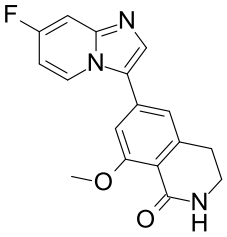
SM = Material de partida, Mtd = Método, MS Med = Masa medida, NA = no medido.

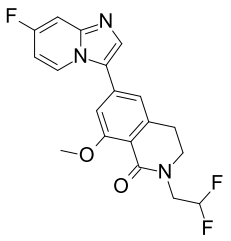
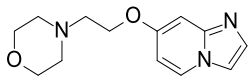
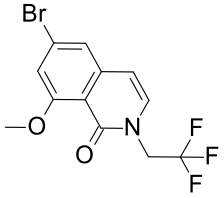
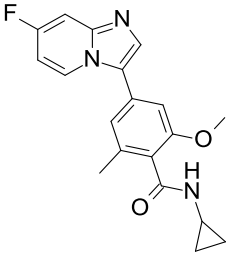
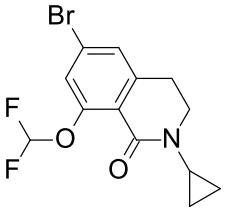
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
1		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzamida	CAS# 1260903-17-0 + Int 11	Ej. 0	391.3	392.2
2		6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 39	B	393.3	394.3

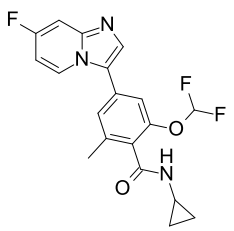
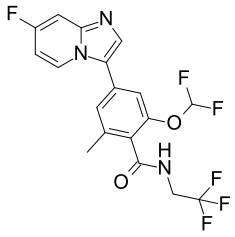
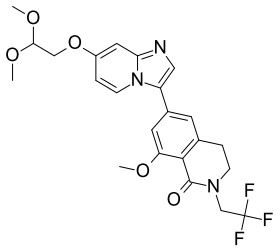
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
3		2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-*N*,*N*-dimetil-etanamina	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 108-01-0	Ej. 0	205.3	206.2
4		4-bromo-*N*-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida	Int 88	Ej. 0	288.1	287.8 + 289.8
5		6-bromo-2-etil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 40 + CAS# 75-03-6	Ej. 0	284.2	284.1 + 286.1
6		6-bromo-2-(2,2-difluoroetil)-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 40 + CAS# 74427-22-8	E	320.1	NA
8		2-(6-bromo-8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2-il)acetonitrilo	Int 40 + CAS# 590-17-0	Ej. 0	295.1	295.1 + 297.1
9		6-bromo-8-etoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 41 + CAS# 6226-25-1	E	352.2	352.3 + 354.3

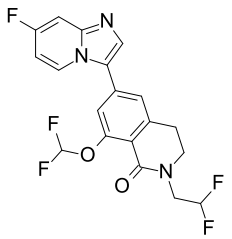
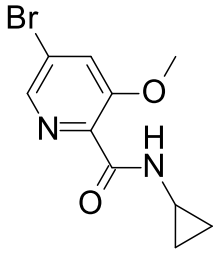
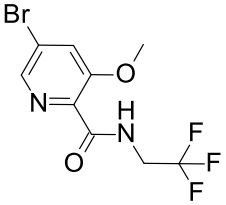
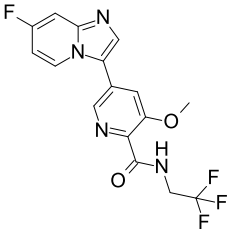
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
10		7-(2-piridiloxi)imidazo[1,2-a]piridina	CAS# 896139-85-8 + CAS# 372-48-5	Ej. 0	211.2	212.2
11		4-bromo-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 42	Ej. 0	336.1	336.3 + 338.3
12		4-bromo-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluoro-benzamida	Int 42	G	324.1	324.1 + 326.1
13		4-bromo-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-(metilamino)benzamida	Int 12 + CAS# 593-51-1	Ej. 0	335.2	335.1 + 337.2
14		6-bromo-2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 6	Ej. 0	356.1	356.6 + 358.3

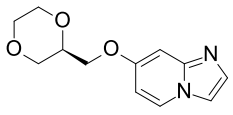
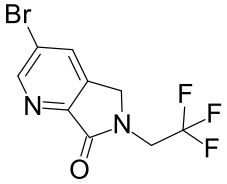
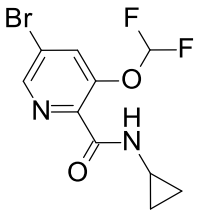
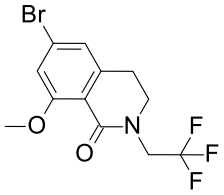
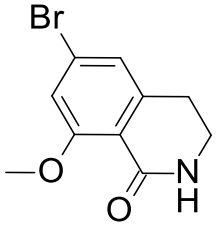
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
15		4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	Int 44	G	366.1	366.2 + 368.1
16		4-bromo-*N*-ciclopropil-2,6-bis(difluoro metoxi)benzamida	Int 11	Ej. 0	372.1	372.1 + 374.1
17		7-fenoxiimidazo[1,2-a]piridina	CAS# 896139-85-8 + CAS# 108-86-1	Ej. 0	210.2	211.2
18		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetoxietoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 30934-97-5	A	477.5	478.4
19		4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	Int 47	Ej. 0	378.1	378.1 + 380.1

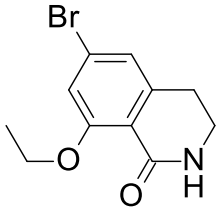
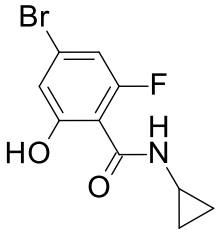
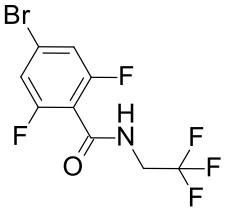
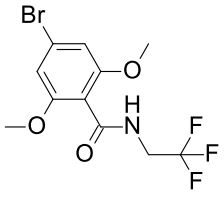
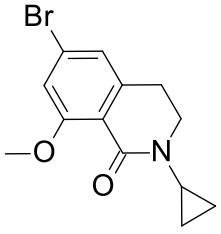
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
20		6-bromo-8-(metil amino)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	CAS# 1242157-15-8 + CAS# 6226-25-1	Ej. 0	337.1	337.1 + 339.1
21		2-ciclopropil-6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 49	B	351.4	352.4
22		6-(7-fluoroimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 51	B	309.3	310.4
23		6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 40	B	311.3	312.2

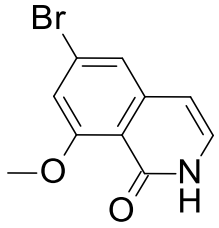
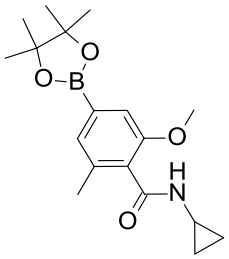
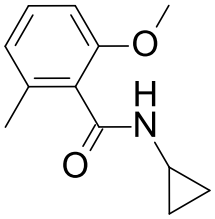
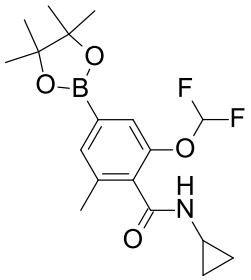
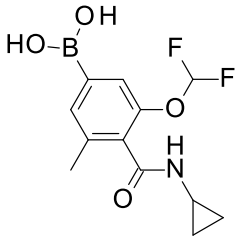
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
24		2-(2,2-difluoroetil)-6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 6	B	375.3	376.2
25		4-(2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi etil)morfolina	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 622-40-2	Ej. 0	247.3	248.2
26		6-bromo-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil) isoquinolin-1-ona	Int 51 + CAS# 6226-25-1	Ej. 0	336.1	336.2 + 338.3
27		*N*-ciclopropil-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metoxi-6-metil-benzamida	CAS# 2089326-83-8 + Int 52	C	339.1	340.4
28		6-bromo-2-ciclopropil-8-(difluoro metoxi)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 49	Ej. 0	332.1	NA

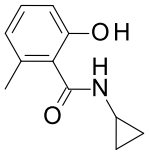
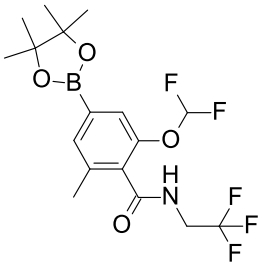
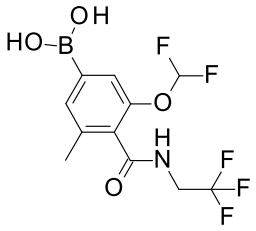
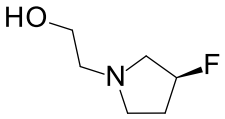
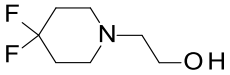
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
29		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metil-benzamida	CAS# 2089326-83-8 + Int 54	C	375.3	376.2
30		2-(difluorometoxi)-4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	CAS# 2089326-83-8 + Int 57	C	417.3	418.2
31		6-[7-(2,2-dimetoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 30934-97-5	A	479.5	480.3

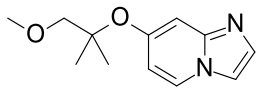
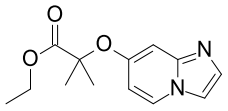
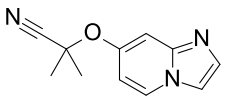
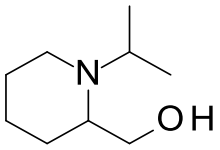
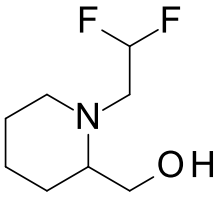
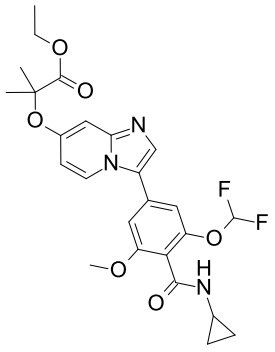
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
32		2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-6-(7-fluoro imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	CAS# 1260903-17-0 + Int 14	B	411.3	412.5
33		5-bromo-*N*-ciclopropil-3-metoxi-piridina-2-carboxamida	CAS# 1142191-66-9 + CAS# 765-30-0	Ej. 0	271.1	271.2 + 273.2
34		5-bromo-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) piridina-2-carboxamida	CAS# 1142191-66-9 + CAS# 373-88-6	Ej. 0	313.1	313.2 + 315.2
35		5-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) piridina-2-carboxamida	CAS# 1260903-17-0 + Int 34	B	368.3	369.2

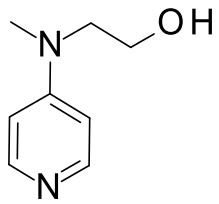
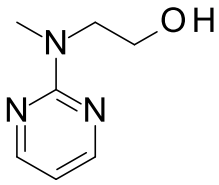
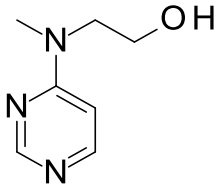
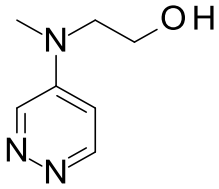
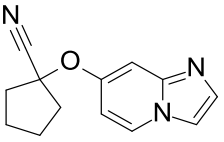
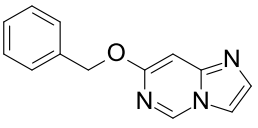
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
36		7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi] imidazo[1,2-a]piridina	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 406913-93-7	Ej. 0	234.3	235.3
37		3-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona	CAS# 1346809-61-7 + CAS# 6226-25-1	E	295.1	295.1 + 297.1
38		5-bromo-*N*-ciclopropil-3-(difluorometoxi)piridina-2-carboxamida	CAS# 1242320-57-5	Ej. 0	307.1	307.1 + 309.1
39		6-bromo-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 40 + CAS# 6226-25-1	E o Ej. 0	338.1	338.1 + 340.1
40		6-bromo-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	CAS# 1242157-15-8 + CAS# 124-41-4 or CAS# 139102-34-4	D o Q	256.1	256.1 + 258.1

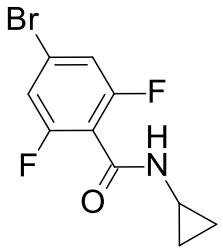
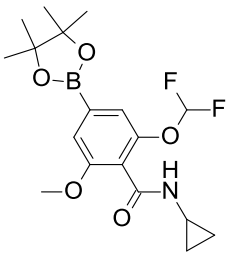
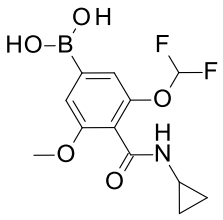
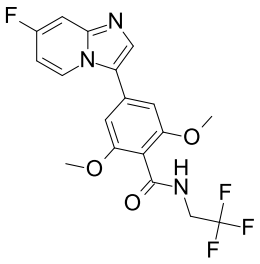
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
41		6-bromo-8-etoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	CAS# 1242157-15-8 + CAS# 141-52-6	D	270.1	270.1 + 272.1
42		4-bromo-*N*-ciclopropil-2-fluoro-6-hidroxi-benzamida	Int 88	Ej. 0	274.1	273.9 + 275.8
44		4-bromo-2,6-difluoro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	CAS# 183065-68-1 + CAS# 373-88-6	Ej. 0	318.0	317.8 + 319.8
47		4-bromo-2,6-dimetoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	Int 44	Ej. 0	342.1	343.8
49		6-bromo-2-ciclo propil-8-metoxi-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	CAS# 1242157-15-8	Ej. 0	296.2	296.3 + 298.2

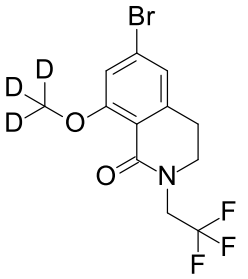
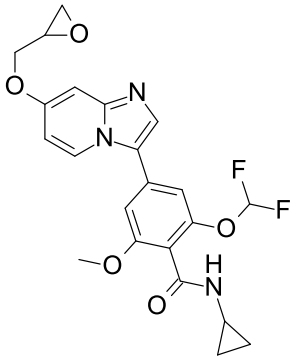
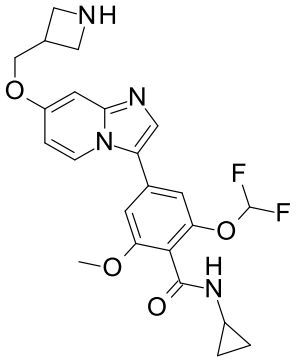
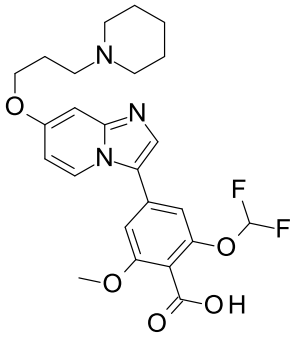
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
51		6-bromo-8-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	CAS# 1803606-88-3	D	254.1	254.0 + 256.0
52		*N*-ciclopropil-2-metoxi-6-metil-4-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida	Int 53 + CAS# 73183-34-3	Ej. 0	331.2	332.4 ,
53		*N*-ciclopropil-2-metoxi-6-metil-benzamida	CAS# 6161-65-5 + CAS# 765-30-0	Ej. 0	205.3	206.2 ,
54	 + 	*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metil-4-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida / ácido [4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluoro metoxi)-5-metil-fenil]borónico, mezcla	Int 56 + CAS# 73183-34-3	Ej. 0	367.2 + 285.1	368.4 , + 286.4

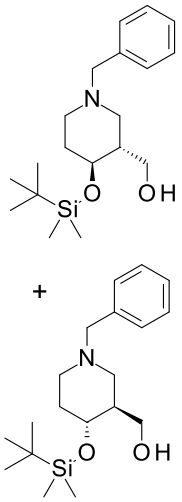
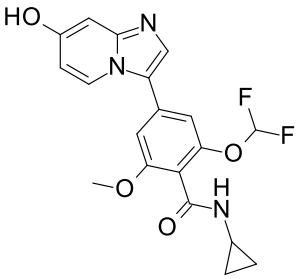
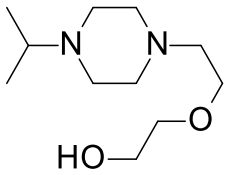
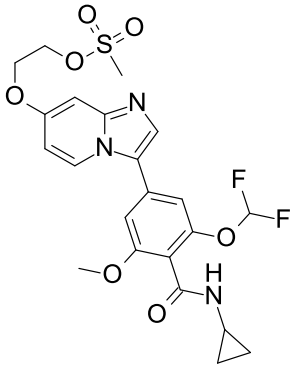
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
56		*N*-ciclopropil-2-hidroxi-6-metil-benzamida	Int 53 + CAS# 10294-34-5	F	191.2	192.3 ,
57	 + 	2-(difluorometoxi)-6-metil-4-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida / ácido [3-(difluorometoxi)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)fenil] borónico mezcla	CAS# 6161-65-5	Ej. 0	409.2 + 327.0	NA
63		2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etanol	CAS# 136725-53-6 + CAS# 540-51-2	H	133.2	134.5 ,
64		2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etanol	CAS# 21987-29-1 + CAS# 540-51-2	H	165.1	166.5 ,

Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
65		7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridina	Int 67	Ej. 0	220.3	221.1,
67		etil 2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propanoato	CAS# 896139-85-8 + CAS# 600-00-0	Ej. 0	248.3	249.1,
68		2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi-2-metil-propanonitrilo	Int 67	Ej. 0	201.2	202.1,
71		(1-isopropil-2-piperidil)metanol	CAS# 3433-37-2 + CAS# 67-64-1	Ej. 0	157.3	158.6,
72		(1-isopropil-2-piperidil)metanol	CAS# 3433-37-2 + CAS# 74427-22-8	Ej. 0	179.2	180.6,
73		etil 2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-metil-propanoato	Int 89 + CAS# 1246184-55-3	Ej. 0	503.5	504.7,

Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
76		2-[metil(4-piridil)amino]etanol	CAS# 109-83-1 + CAS# 19524-06-2	Ej. 0	152.2	153.4,
77		2-[metil(pirimidin-2-il)amino]etanol	CAS# 109-83-1 + CAS# 4595-60-2	Ej. 0	153.2	154.0,
78		2-[metil(pirimidin-4-il)amino]etanol	CAS# 3934-20-1 + CAS# 109-83-1	Ej. 0	153.2	154.4,
80		2-[metil(piridazin-4-il)amino]etanol	CAS# 109-83-1 + CAS# 1220039-64-4	Ej. 0	153.2	154.4,
81		1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxiciclopentan carbonitrilo	CAS# 896139-85-8 + CAS# 51572-54-4	Ej. 0	227.3	228.1,
84		7-benciloxiimidazo[1,2-c]pirimidina	CAS# 5305-59-9 + CAS# 100-51-6	Ej. 0	225.3	226.3,

Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
88		4-bromo-*N*-ciclopropil-2,6-difluoro-benzamida	CAS# 183065-68-1 + CAS# 765-30-0	Ej. 0	276.1	276.2 + 278.2
89	 + 	*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(4,4.5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida / ácido 4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxifenilborónico, mezcla	CAS# 3147-64-6	Ej. 0	383.2 + 301.1	384.4 + 302.2
90		4-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,6-dimetoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	CAS# 1260903-17-0 + Int 47	Ej. 0	397.3	398.6

Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
91		6-bromo-8-(tridauteriometoxi)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	CAS# 1242157-15-8 + CAS# 811-98-3 + CAS# 6226-25-1	Ej. 0	341.1	341.0 + 343.0
92		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxiran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1	Ej. 0	445.4	446.1
93		4-[7-(azetidin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1	Ej. 0	458.4	459.0
94		ácido 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoico	Int 1	Ej. 0	475.4	476.4

Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
95		[(3R,4S)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-piperidil]metanol / [(3S,4R)-1-bencil-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-piperidil]metanol, mezcla	CAS# 1454-53-1	Ej. 0	335.2	336.2
96		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-(7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-metoxi-benzamida	Comp. 68	Ej. 0	389.3	390.1
97		2-[2-(4-isopropil piperazin-1-il)etoxi]etanol	CAS# 13349-82-1 + CAS# 75-30-9	Ej. 0	216.3	217.1
98		2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil metansulfonato	Comp. 30	Ej. 0	511.5	512.0

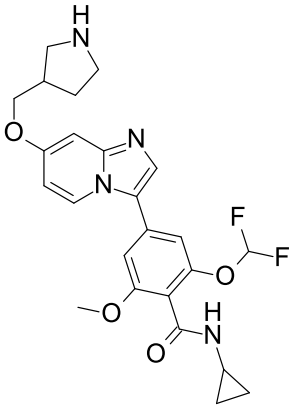
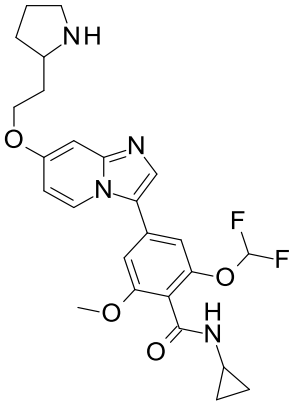
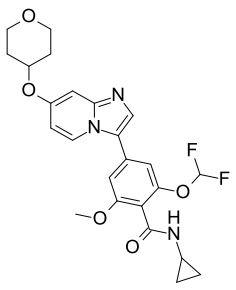
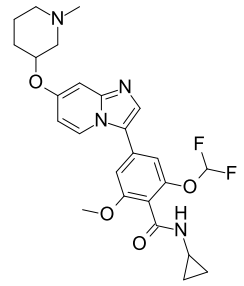
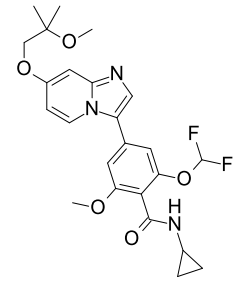
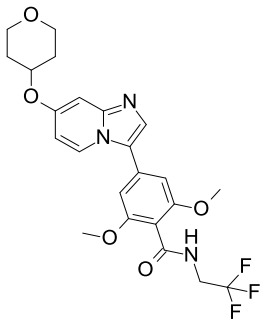
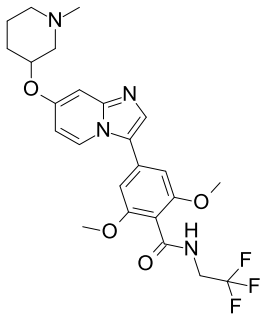
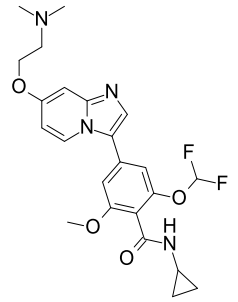
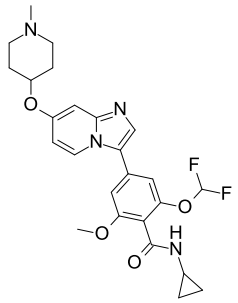
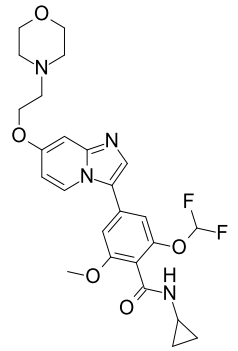
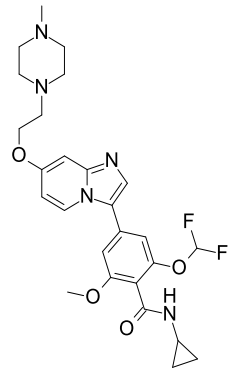
Int#	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med
99		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirrolidin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 114214-69-6	A + K1	472.2	473.1
100		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-pirrolidin-2-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 19432-88-3	A	486.2	487.1

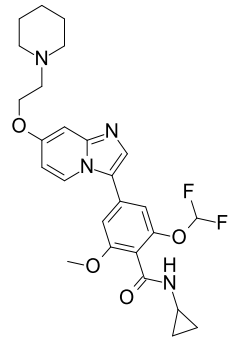
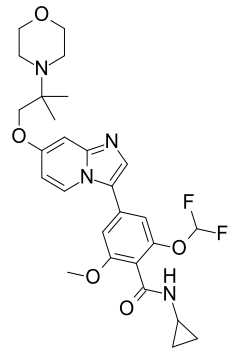
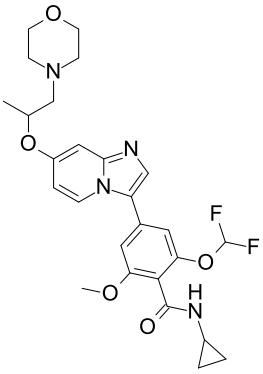
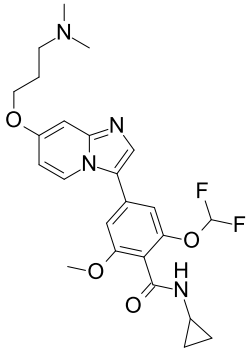
Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención.

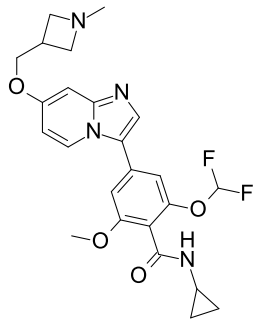
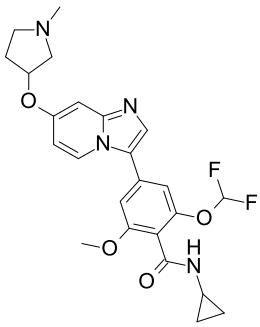
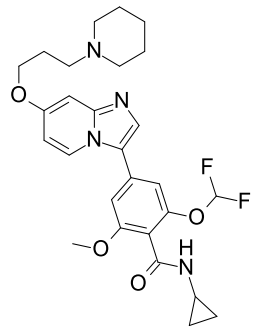
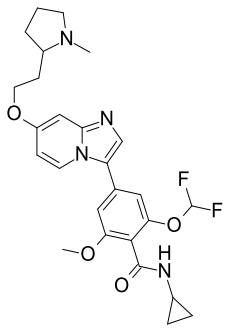
SM = Material de partida Mtd = Método MS Med = Masa medida

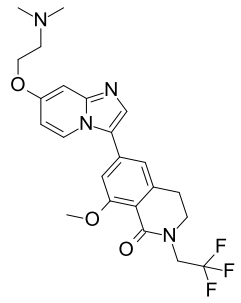
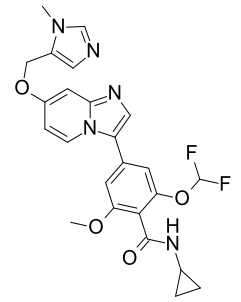
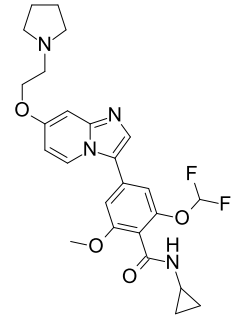
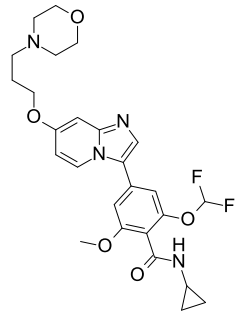
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
1		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-	Int 1 + CAS# 2081-44-9	A	473.5	474.1

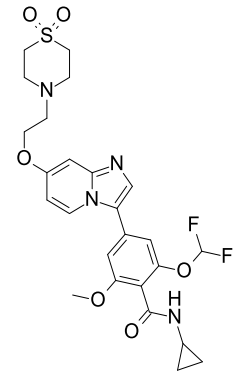
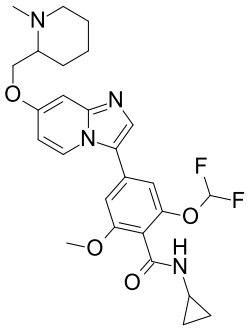
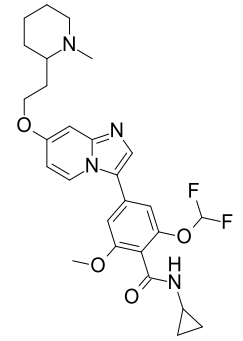
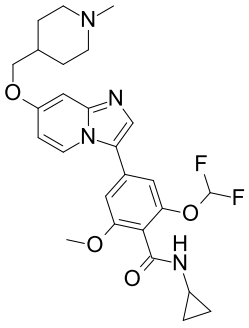
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		il)benzamida				
2		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3554-74-3	A	486.5	487.4
3		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 22665-67-4	A	475.5	476.4
4		2,6-dimetoxi-4-(7-tetrahidropiran-4-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 90 + CAS# 2081-44-9	Ej. 0	479.4	480.3
5		2,6-dimetoxi-4-[7-[(1-metil-3-piperidil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 90 + CAS# 3554-74-3	Ej. 0	492.5	493.3

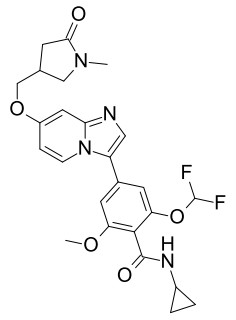
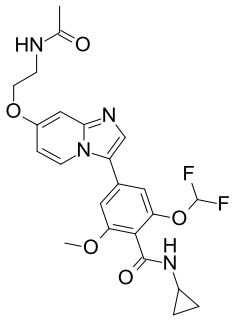
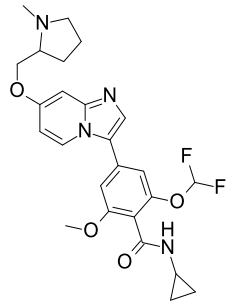
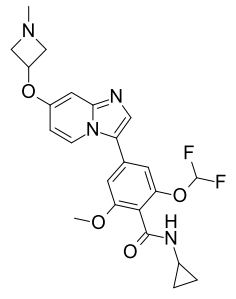
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
6		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 108-01-0	Ej. 0	460.5	461.3
7		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)oxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 106-52-5	A	486.5	487.7
8		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 622-40-2	A	502.5	503.4
9		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 5464-12-0	A	515.6	516.4

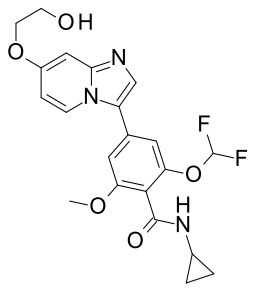
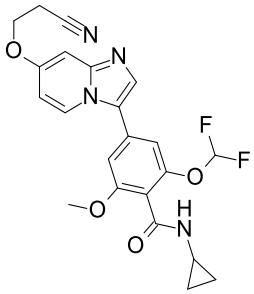
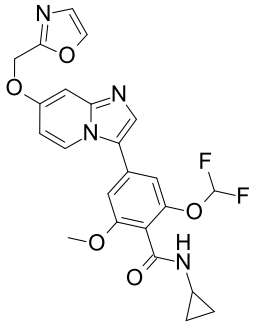
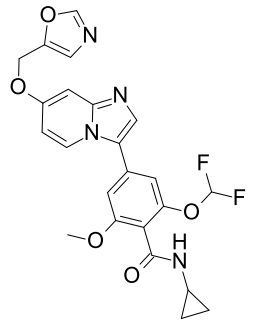
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
10		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3040-44-6	A	500.5	501.4
11		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metil-2-morfolino-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 858197-58-7	A	530.6	531.4
12		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metil-2-morfolino-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 2109-66-2	A	516.5	517.4
13		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 3179-63-3	Ej. 0	474.5	475.4

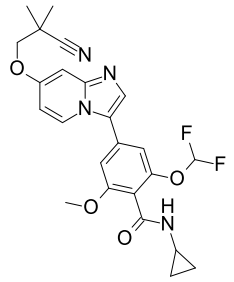
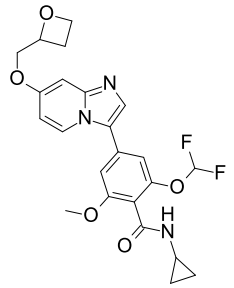
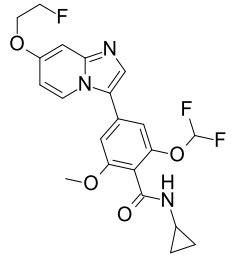
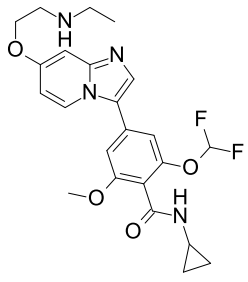
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
14		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1499172-23-4	Ej. 0	472.5	473.3
15		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilpirrolidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 13220-33-2	A	472.5	473.4
16		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 104-58-5	A	514.6	515.4
17		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 67004-64-2	A	500.5	501.4

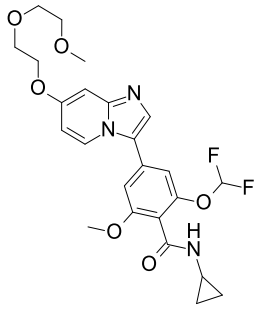
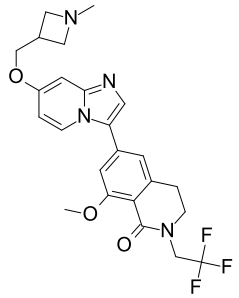
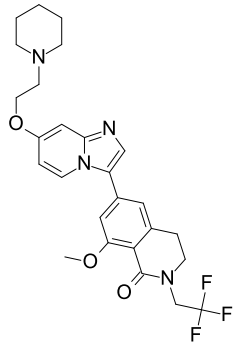
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
18		6-[7-[2-(dimetilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 108-01-0	A	462.5	463.4
19		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 38993-84-9	A	483.5	484.4
20		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 2955-88-6	A	486.5	487.6
21		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-morfolinopropoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 4441-30-9	A	516.5	517.5

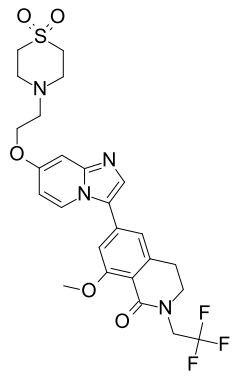
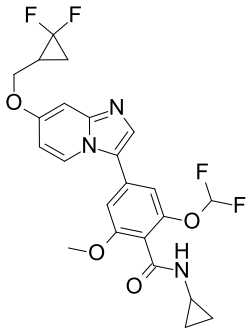
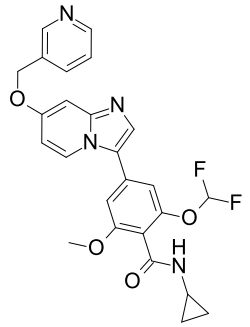
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
22		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 26475-62-7	A	550.6	551.3
23		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 20845-34-5	A	500.5	501.9
24		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metil-2-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 533-15-3	A	514.6	515.6
25		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-4-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 20691-89-8	A	500.5	501.4

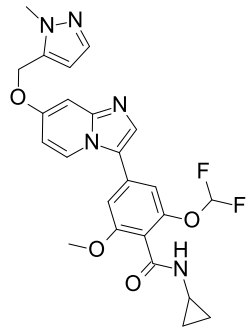
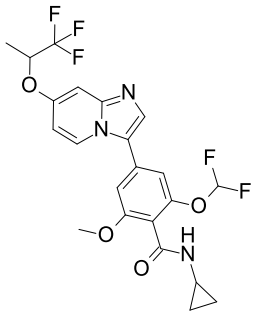
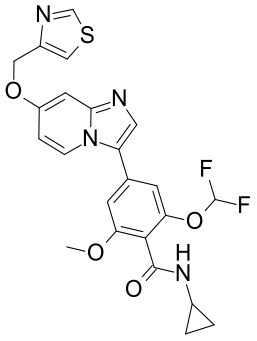
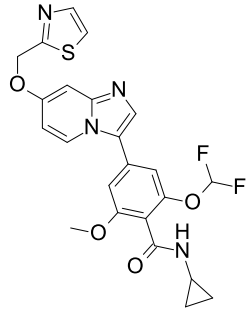
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
26		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 59887-20-6	A	500.5	501.4
27		4-[7-(2-acetamidoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 142-26-7	A	474.5	475.5
28		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 5021-33-0	A	486.5	487.5
29		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(1-metilazetidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 111043-48-2	A	458.5	459.6

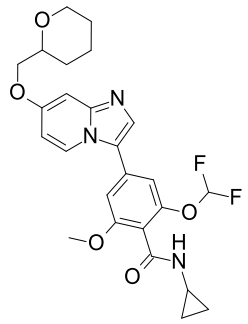
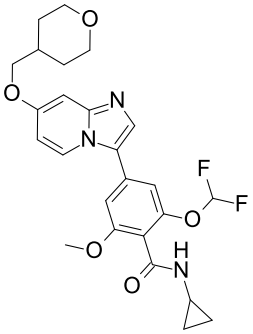
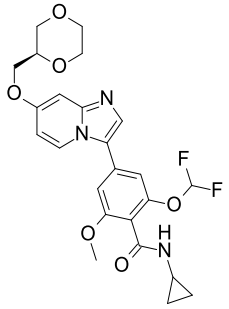
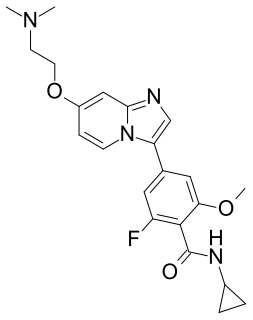
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
30		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxietoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 107-21-1	A	433.4	434.5
31		4-[7-(2-cianoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 109-78-4	A	442.4	443.3
32		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-2-ilmetoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 130551-92-7	A	470.4	471.3
33		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 127232-41-1	A	470.4	471.3

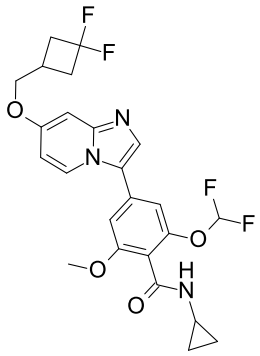
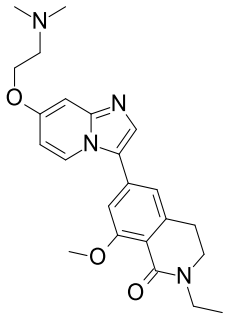
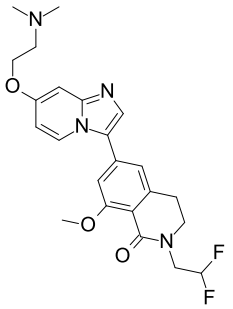
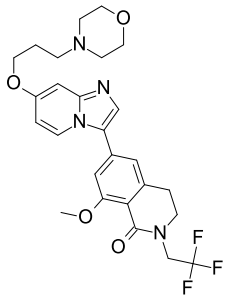
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
34		4-[7-(2-ciano-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 19295-57-9	A	470.5	471.3
35		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 61266-70-4	A	459.4	460.3
36		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 371-62-0	A	435.4	436.5
37		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(etilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 110-73-6	A	460.5	461.5

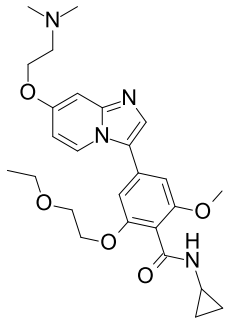
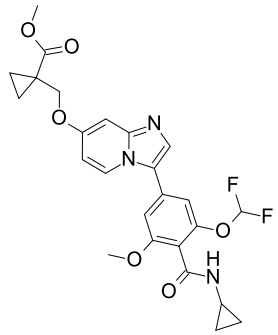
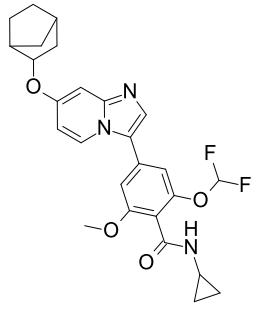
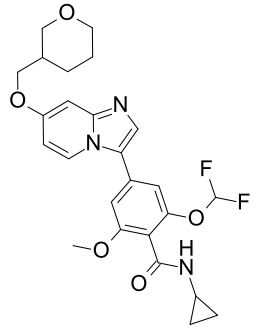
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
38		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metoxietoxi) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 111-77-3	A	491.5	492.4
39		8-metoxi-6-[7-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoro etil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 1499172-23-4	A	474.5	475.4
40		8-metoxi-6-[7-[2-(1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 3040-44-6	A	502.5	503.4

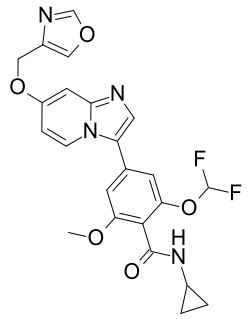
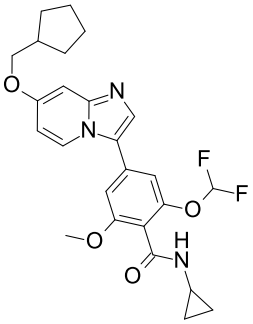
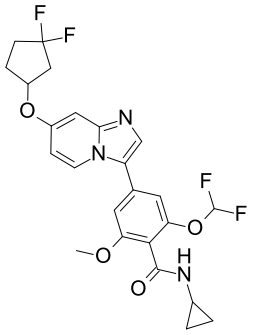
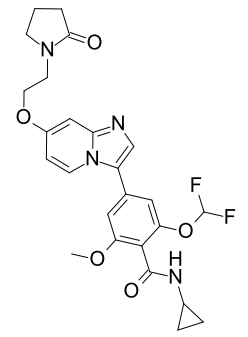
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
41		6-[7-[2-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 26475-62-7	A	552.6	553.3
42		*N*-ciclopropil-4-[7-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 509072-57-5	A	479.4	480.6
43		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piridilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 100-55-0	A	480.5	481.3

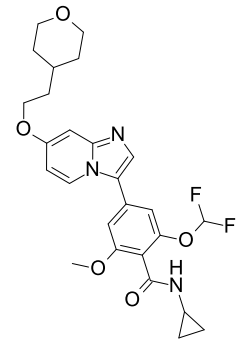
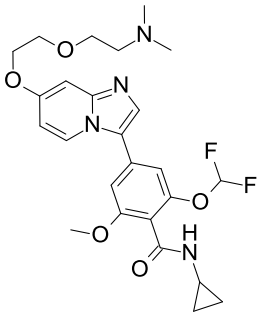
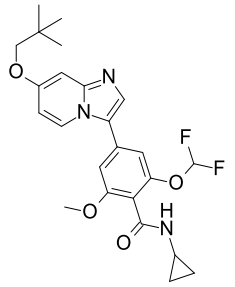
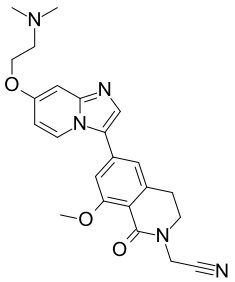
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
44		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il] benzamida	Int 1 + CAS# 84547-61-5	A	483.5	484.6
45		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) imidazo[1,2-a] piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 374-01-6	A	485.4	486.4
46		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-4-ilmetoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 7036-04-6	A	486.5	487.6
47		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-2-ilmetoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 14542-12-2	A	486.5	487.6

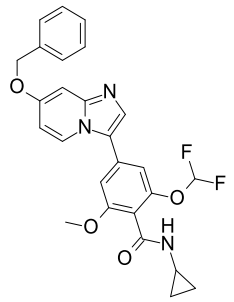
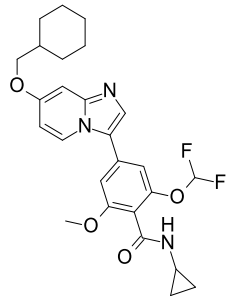
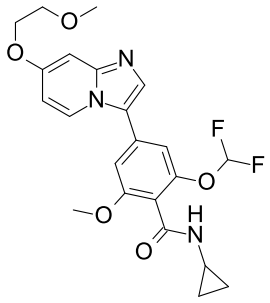
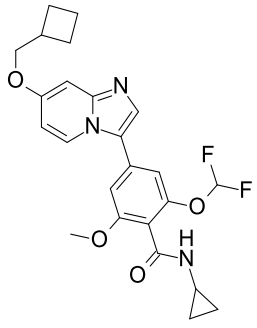
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
48		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-2-ilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il] benzamida	Int 1 + CAS# 100-72-1	A	487.5	488.7
49		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il] benzamida	Int 1 + CAS# 14774-37-9	A	487.5	488.1
50		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 406913-93-7	A	489.5	490.0
51		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(dimetilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-6-metoxi-benzamida	Int 3 + Int 4	B	412.5	413.5

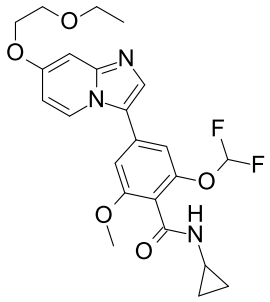
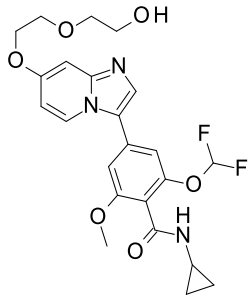
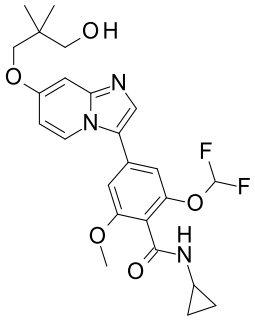
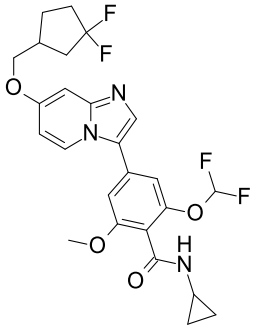
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
52		*N*-ciclopropil-4-[7-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 681128-39-2	A	493.5	494.9
53		6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-etil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 3 + Int 5	B	408.5	409.5
54		2-(2,2-difluoroetil)-6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 3 + Int 6	B	444.5	445.5
55		8-metoxi-6-[7-(3-morfolinopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 4441-30-9	A	518.5	519.4

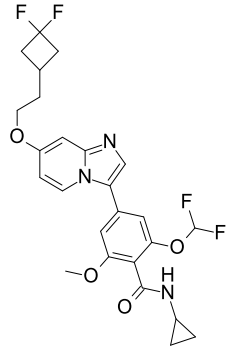
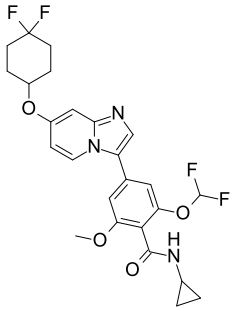
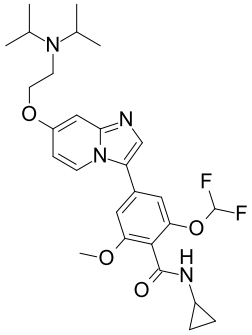
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
56		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(dimetil amino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2-etoxietoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 51	Ej. 0	482.6	483.6
57		metil 1-[[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]ciclopropancarboxilato	Int 1 + CAS# 88157-42-0	A	501.5	502.5
58		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-norbornan-2-iloxi imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida	Int 1 + CAS# 5240-72-2	A	483.5	484.5
59		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidropiran-3-ilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 14774-36-8	A	487.5	488.4

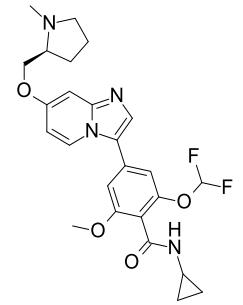
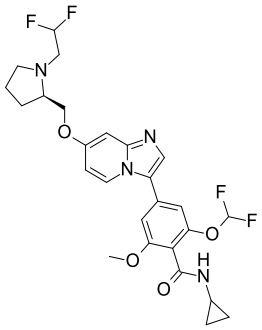
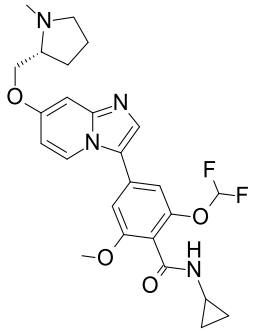
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
60		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxazol-4-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 155742-48-6	A	470.4	471.5
61		4-[7-(ciclopentilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 3637-61-4	A	471.5	472.4
62		*N*-ciclopropil-4-[7-(3,3-difluorociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 883731-65-5	A	493.5	494.4
63		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3445-11-2	A	500.5	501.5

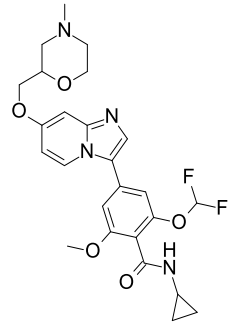
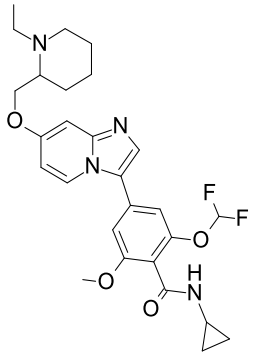
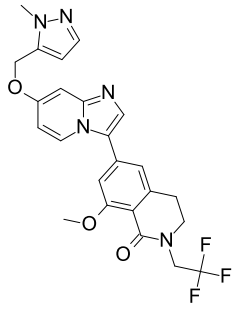
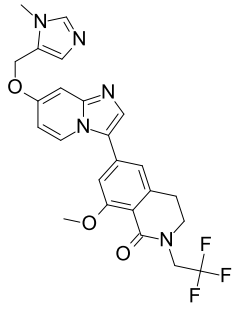
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
64		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-tetrahidropiran-4-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 4677-18-3	A	501.5	502.6
65		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[2-(dimetilamino) etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1704-62-7	A	504.5	503.8
66		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2,2-dimetilpropoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 75-84-3	A	459.5	460.4
67		2-[6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-1-oxo-3,4-dihidro isoquinolin-2-il]acetonitrilo	Int 3 + Int 8	B	419.5	420.5

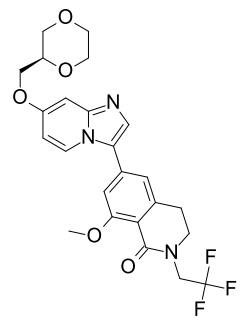
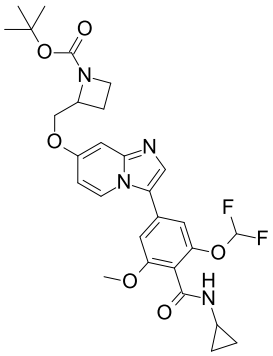
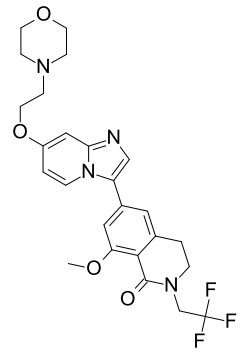
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
68		4-(7-benciloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 100-51-6	A	479.5	480.7
69		4-[7-(ciclohexilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 100-49-2	A	485.5	486.8
70		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxietoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 109-86-4	A	447.4	448.8
71		4-[7-(ciclobutilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 4415-82-1	A	457.5	458.8

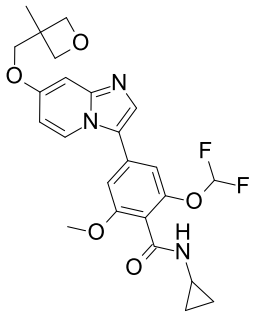
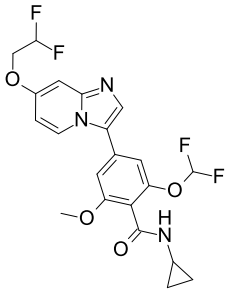
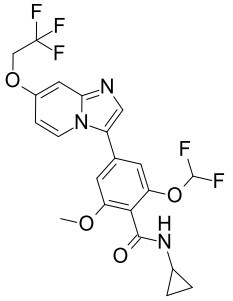
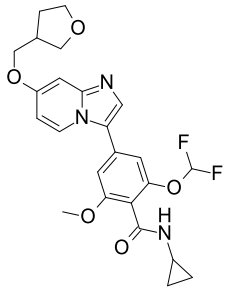
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
72		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-etoxietoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 110-80-5	A	461.5	462.9
73		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietoxi) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 111-46-6	A	477.5	478.9
74		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 126-30-7	A	475.5	476.9
75		*N*-ciclopropil-4-[7-[(3,3-difluorociclo pentil)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-	Int 1 + CAS# 883731-63-3	A	507.5	508.4

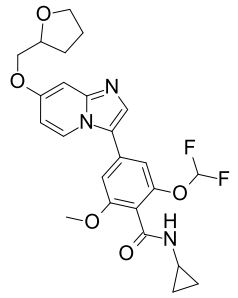
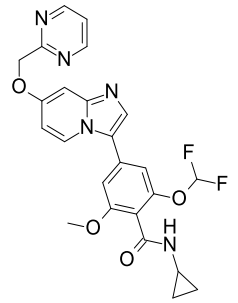
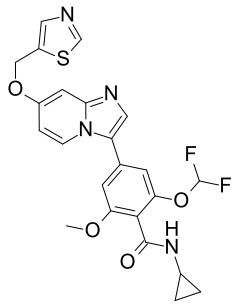
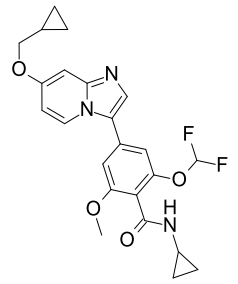
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		benzamida				
76		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1056467-54-9	A	507.5	506.5
77		*N*-ciclopropil-4-[7-(4,4-difluorociclohexoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 22419-35-8	A	507.5	506.5
78		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(diisopropilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 96-80-0	A	516.6	517.5

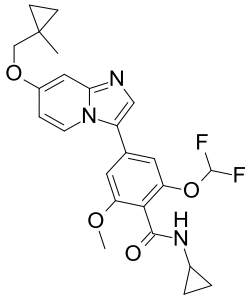
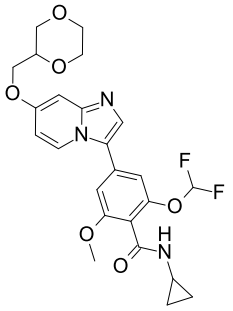
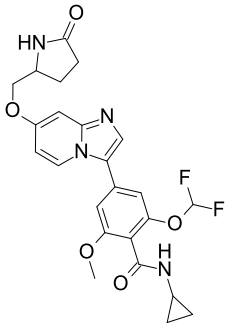
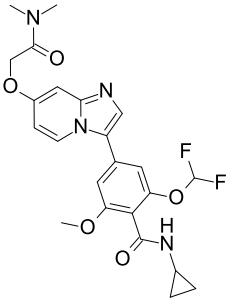
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
79		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 34381-71-0	A	486.5	487.4
80		*N*-ciclopropil-4-[7-[[(2R)-1-(2,2-difluoroetil) pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1568029-94-6	A	536.5	537.8
81		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 99494-01-6	A	486.5	487.4

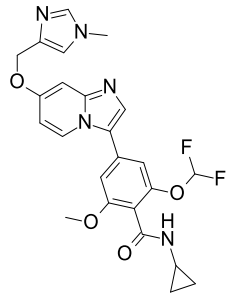
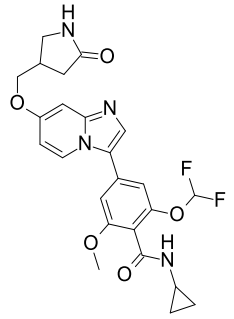
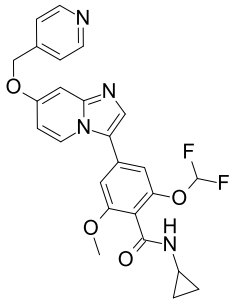
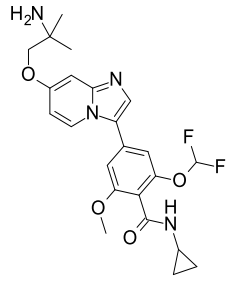
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
82		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 40987-46-0	A	502.5	503.4
83		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 30727-20-9	A	514.6	515.4
84		8-metoxi-6-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 84547-61-5	A	485.5	486.6
85		8-metoxi-6-[7-[(3-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-	Int 2 + CAS# 38993-84-9	A	485.5	486.5

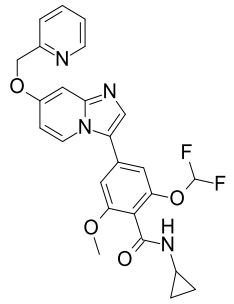
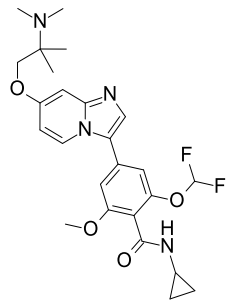
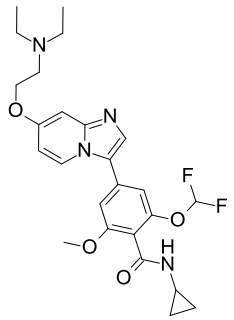
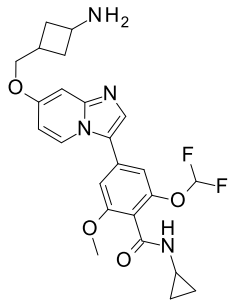
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		dihidroisoquinolin-1-ona				
86		6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 406913-93-7	A	491.5	492.6
87		terc-butil 2-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil] azetidina-1-carboxilato	Int 1 + CAS# 174346-82-8	A	558.6	559.4
88		8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 622-40-2 o Int 25 + Int 39	A o Ej. 0	504.5	505.3 o 505.2

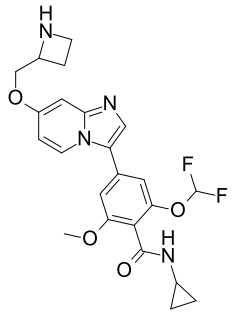
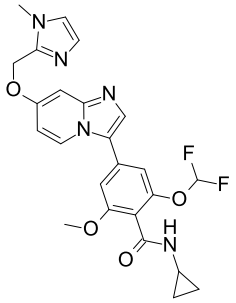
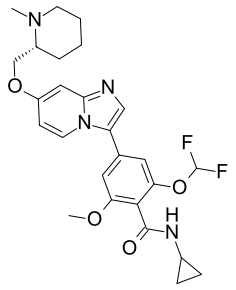
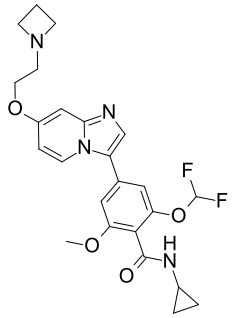
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
89		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3143-02-0	A	473.5	474.8
90		*N*-ciclopropil-4-[7-(2,2-difluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 359-13-7	A	453.4	454.8
91		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 75-89-8	A	471.4	472.8
92		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 15833-61-1	A	473.5	474.9

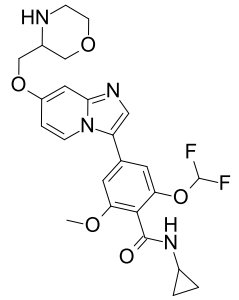
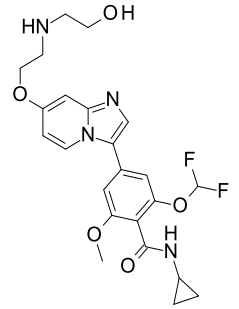
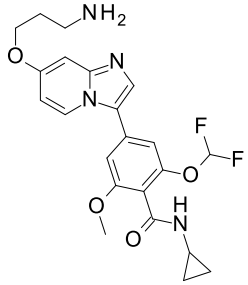
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
93		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 97-99-4	A	473.5	474.9
94		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirimidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 42839-09-8	A	481.5	482.9
95		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(tiazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 38585-74-9	A	486.5	487.8
96		*N*-ciclopropil-4-[7-(ciclopropil metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 2516-33-8	A	443.4	444.9

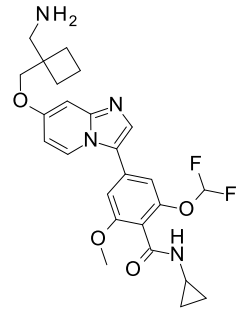
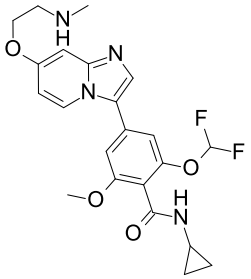
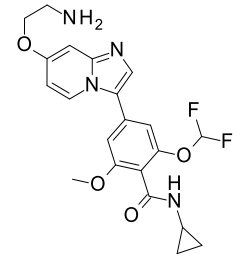
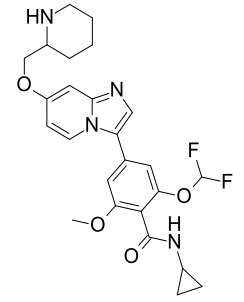
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
97		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilciclopropil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 2746-14-7	A	457.5	458.2
98		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(1.4-dioxan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 29908-11-0	A	489.5	400.2
99		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 62400-75-3	A	486.5	487.9
100		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 14658-93-6	A	474.5	475.9

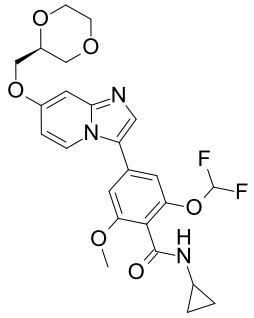
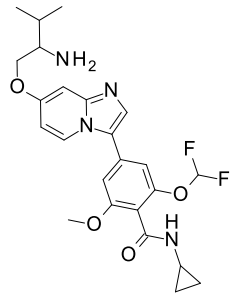
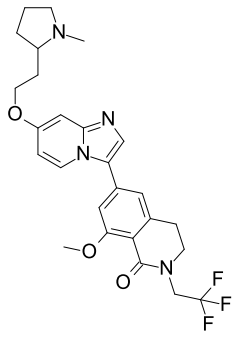
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
101		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilimidazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 17289-25-7	Ej. 0	483.5	484.3
102		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 64320-89-4	A	486.5	487.3
103		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(4-piridilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 586-95-8	A	480.5	481.2
104		4-[7-(2-amino-2-metil-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 124-68-5	A	460.5	461.2

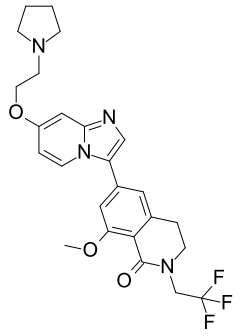
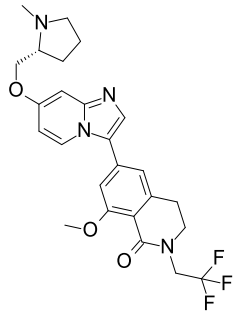
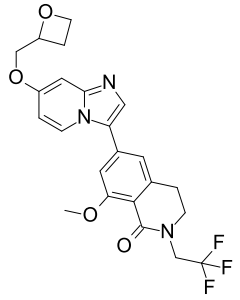
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
105		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridilmetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 586-98-1	A	480.5	481.2
106		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)-2-metil-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 7005-47-2	A	488.5	489.3
107		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(dietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 100-37-8	A	488.5	489.5
108		4-[7-[(3-aminociclobutil) metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-	Int 1 + CAS# 130369-00-5	A	472.5	473.3

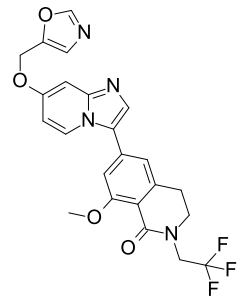
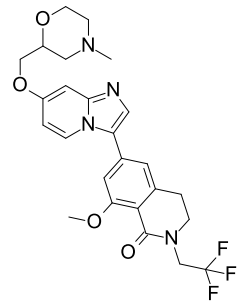
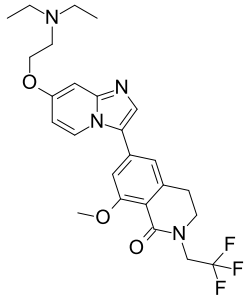
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		benzamida				
109		4-[7-(azetidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 87	Ej. 0	458.5	459.4
110		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 17334-08-6	A	483.5	484.6
111		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 68474-13-5	A	500.5	501.9
112		4-[7-[2-(azetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-	Int 1 + CAS# 67896-18-8	A	472.5	473.5

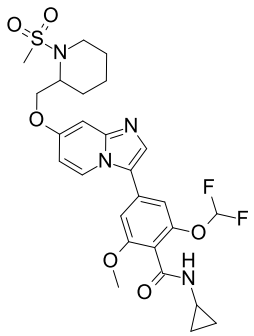
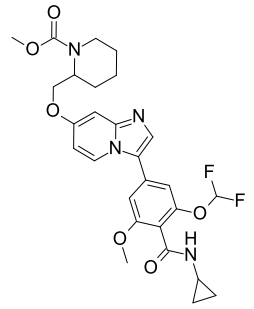
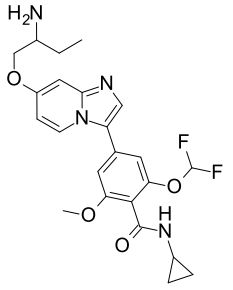
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		benzamida				
113		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(morfolin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 473923-56-7	Ej. 0	488.5	489.5
114		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2-hidroxietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 111-42-2	A	476.5	477.7
115		4-[7-(3-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 156-87-6	A	446.4	447.7

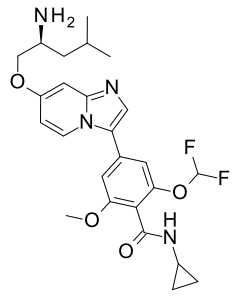
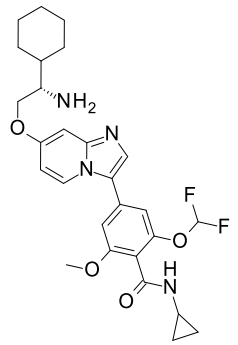
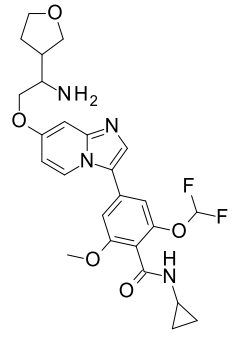
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
116		4-[7-[[1-(aminometil)ciclobutil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 2041-56-7	A	486.5	487.2
117		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(metilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 109-83-1	A	446.4	447.9
118		4-[7-(2-aminoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 141-43-5	A	432.4	433.9
119		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3433-37-2	A	486.5	487.8

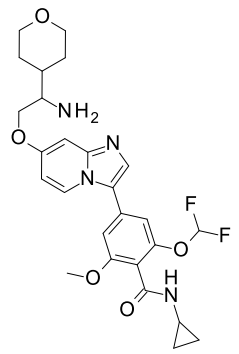
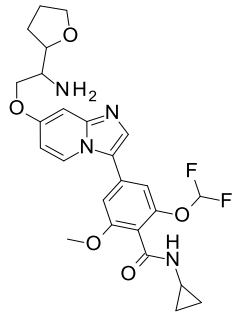
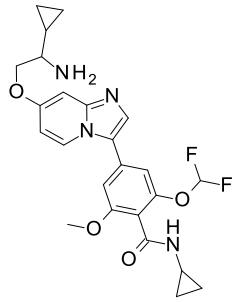
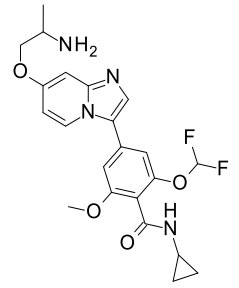
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
120		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 406913-88-0	A	489.5	490.2
121		4-[7-(2-amino-3-metil-butoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 16369-05-4	A	474.5	475.7
122		8-metoxi-6-[7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 67004-64-2	Ej. 0	502.5	503.9

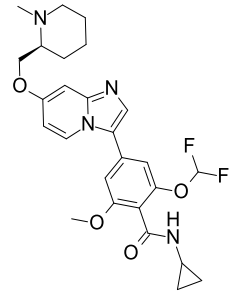
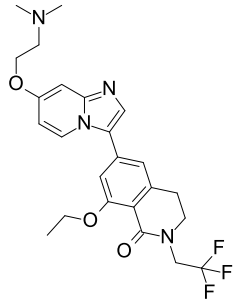
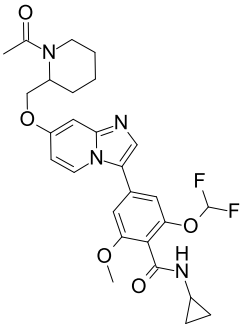
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
123		8-metoxi-6-[7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 2955-88-6	A	488.5	489.5
124		8-metoxi-6-[7-[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 99494-01-6	A	488.5	489.6
125		8-metoxi-6-[7-(oxetan-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 61266-70-4	A	461.4	462.5

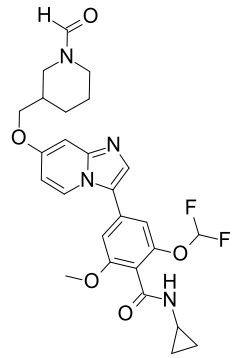
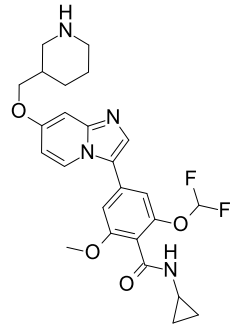
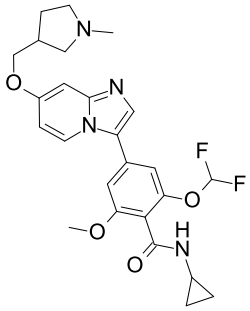
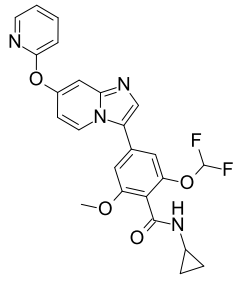
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
126		8-metoxi-6-[7-(oxazol-5-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 127232-41-1	A	472.4	473.5
127		8-metoxi-6-[7-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 40987-46-0	A	504.5	505.4
128		6-[7-[2-(dietilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 100-37-8	A	490.5	489.5

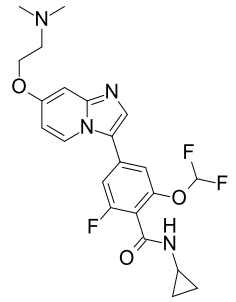
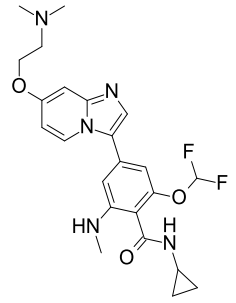
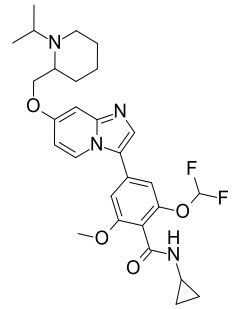
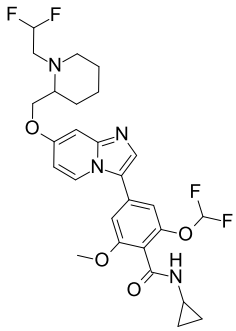
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
129		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilsulfonil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 119	Ej. 0	564.6	565.1
130		2-[[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de metilo	Comp. 119	Ej. 0	544.5	545.2
131		4-[7-(2-aminobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 96-20-8	A	460.5	461.3

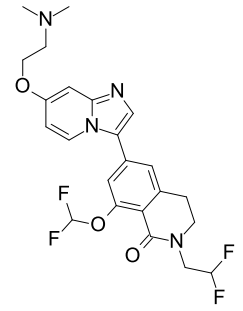
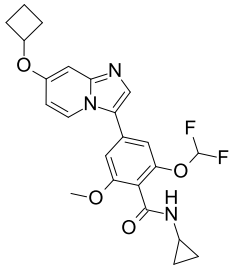
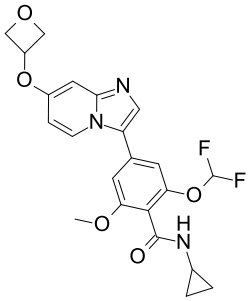
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
132		4-[7-[(2S)-2-amino-4-metil-pentoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 7533-40-6	A	488.5	489.5
133		4-[7-[(2S)-2-amino-2-ciclohexil-etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 845714-30-9	A	514.6	515.6
134		4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-3-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 889949-68-2	A	502.5	503.7

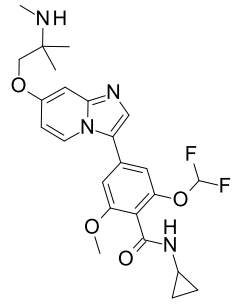
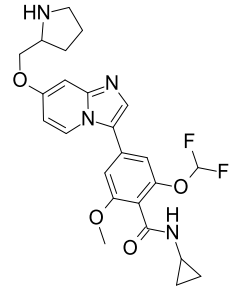
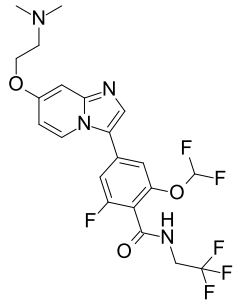
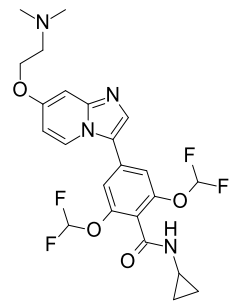
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
135		4-[7-(2-amino-2-tetrahidropiran-4-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1375472-26-6	A	516.5	517.7
136		4-[7-(2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1426427-02-2	A	502.5	503.5
137		4-[7-(2-amino-2-ciclopropil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1306603-98-4	A	472.5	473.7
138		4-[7-(2-aminopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-	Int 1 + CAS# 6168-72-5	A	446.4	447.5

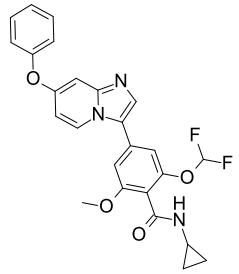
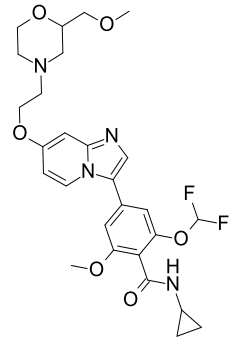
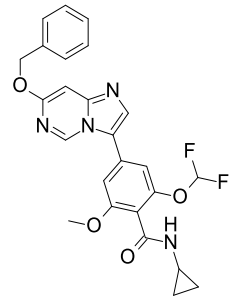
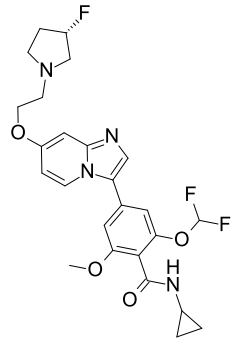
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		benzamida				
139		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 136030-04-1	A	500.5	501.5
140		6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-etoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 3 + Int 9	B	476.5	477.4
141		4-[7-[(1-acetil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 119	Ej. 0	528.5	529.2

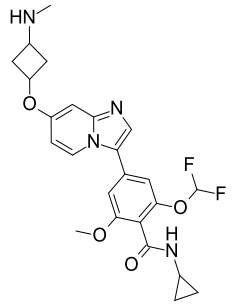
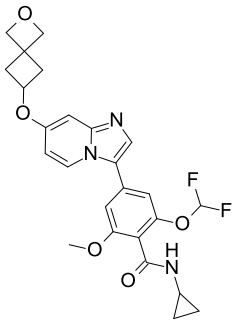
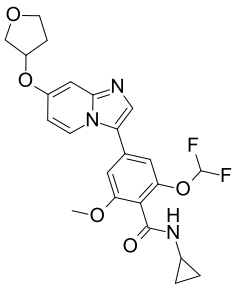
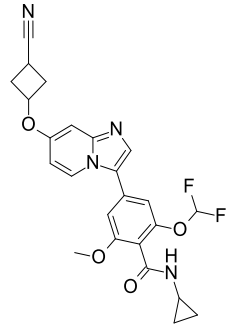
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
142		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-formil-3-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 4606-65-9	A	514.5	515.4
143		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperidilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 4606-65-9	A	486.5	487.4
144		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 5021-33-0	A	486.5	487.4
145		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-piridiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 10 + Int 11	B	466.4	467.5

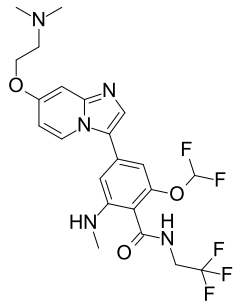
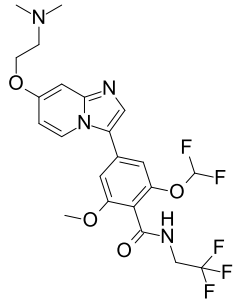
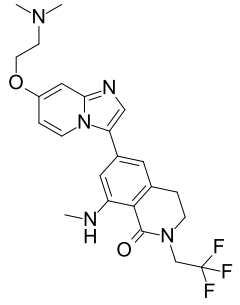
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
146		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-benzamida	Int 3 + Int 12	B	448.4	449.4
147		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metilamino)benzamida	Int 3 + Int 13	B	459.5	460.4
148		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropil-2-piperidil)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + Int 71	A	528.6	529.9
149		*N*-ciclopropil-4-[7-[[1-(2,2-difluoroetil)-2-piperidil]metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-	Int 1 + Int 72	A	550.5	551.8

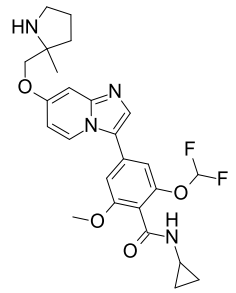
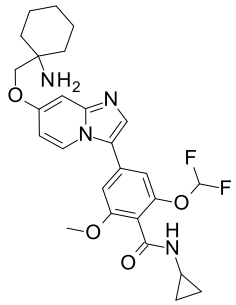
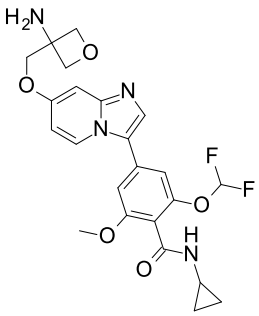
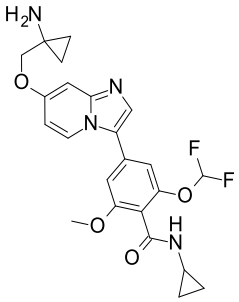
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida				
150		2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 3 + Int 14	Ej. 0	480.5	481.4
151		4-[7-(ciclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 2919-23-5	A	443.4	444.7
152		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(oxetan-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 7748-36-9	A	445.4	446.7

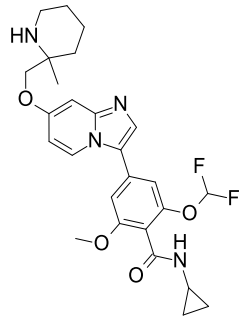
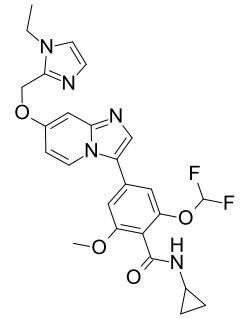
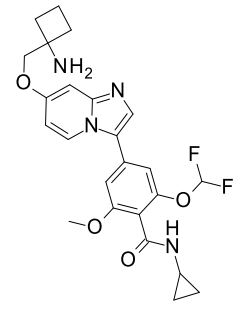
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
153		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-metil-2-(metilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 27646-80-6	Ej. 0	474.5	475.9
154		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 498-63-5	Ej. 0	472.5	473.7
155		2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fluoro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 3 + Int 15	B	490.4	491.3
156		*N*-ciclopropil-2,6-bis(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 3 + Int 16	B	496.5	497.4

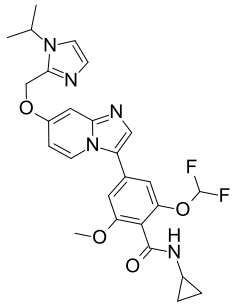
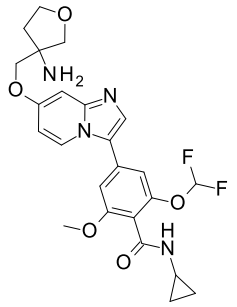
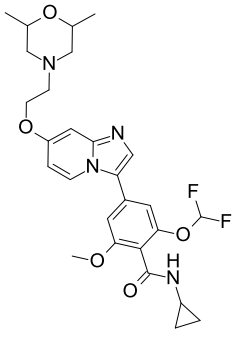
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
157		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida	Int 17 + Int 11	B	465.4	466.4
158		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(metoximetil) morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 156121-15-2	I (sin Et_3N)	546.6	547.7
159		4-(7-benciloxiimidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 84 + Int 11	Ej. 0	480.5	481.4
160		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + Int 63	Ej. 0	504.5	505.5

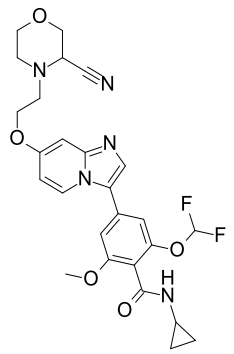
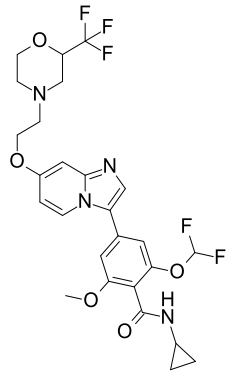
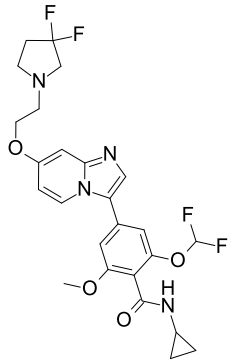
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
161		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(metilamino)ciclobutoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1354952-94-5	A	472.5	473.6
162		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1363381-08-1	A	485.5	486.5
163		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-(7-tetrahidrofuran-3-iloxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida	Int 1 + CAS# 453-20-3	A	459.4	460.8
164		4-[7-(3-cianociclobutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 20249-17-6	A	468.5	469.7

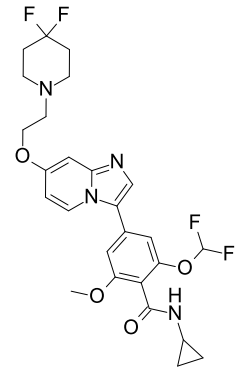
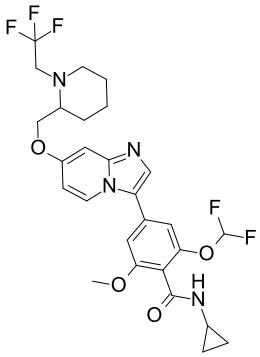
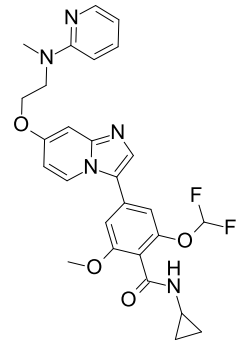
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
165		2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(metilamino)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Comp. 155	Ej. 0	501.4	502.2
166		2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 3 + Int 19	B	502.4	503.3
167		6-[7-[2-(dimetilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-(metilamino)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 3 + Int 20	B	461.5	462.4

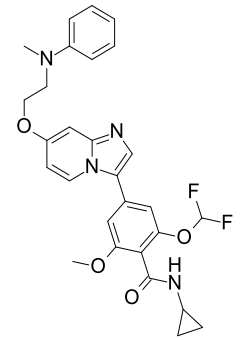
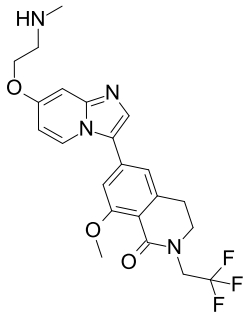
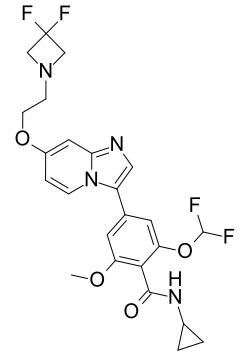
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
168		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metil pirrolidin-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 955029-45-5	A	486.5	487.3
169		4-[7-[(1-aminociclohexil) metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 4313-56-8	A	500.5	501.4
170		4-[7-[(3-aminooxetan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluoro metoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1305208-37-0	A	474.5	475.3
171		4-[7-[(1-aminociclopropil) metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-	Int 1 + CAS# 115652-52-3	A	458.5	459.3

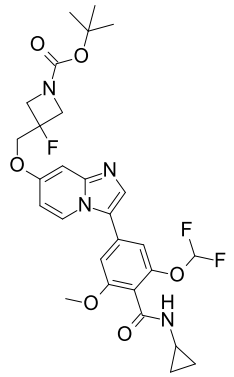
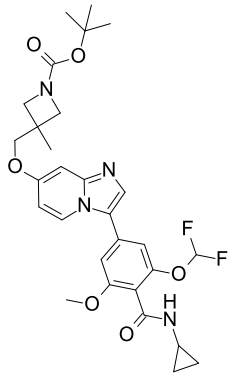
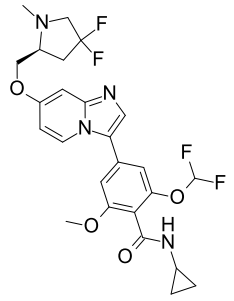
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		6-metoxi-benzamida				
172		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(2-metil-2-piperidil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1094071-26-7	A	500.5	501.4
173		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-etilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 215872-62-1	Ej. 0	497.5	498.3
174		4-[7-[(1-aminociclobutil)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 180205-34-9	A	472.5	473.3

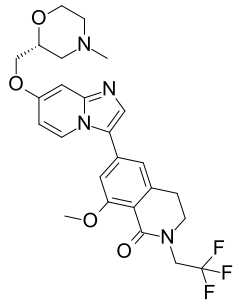
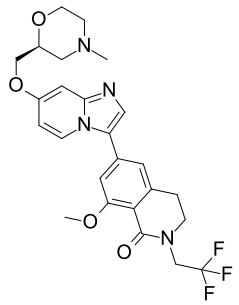
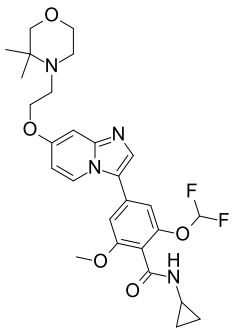
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
175		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilimidazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 135205-82-2	A	511.5	512.3
176		4-[7-[(3-amino tetrahidrofuran-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1132878-81-9	A	488.5	489.3
177		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 141-91-3	I (sin Et_3N)	530.6	531.4

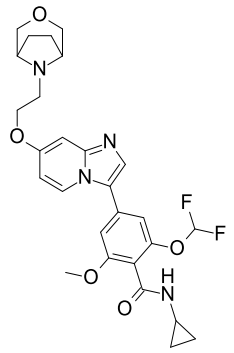
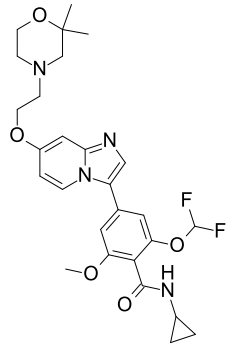
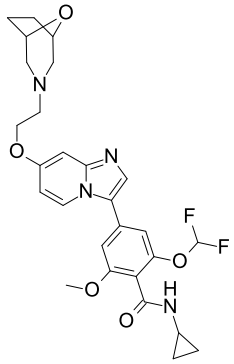
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
178		4-[7-[2-(3-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 97039-63-9	I (sin Et_3N)	527.5	528.3
179		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 1196152-51-8	I (con Et_3N)	570.5	571.3
180		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoro pirrolidin-1-il) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 163457-23-6	I (con Et_3N)	522.5	523.3

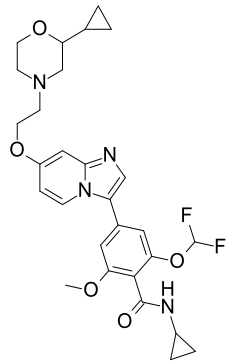
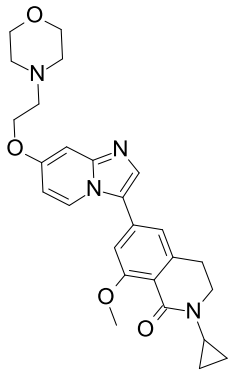
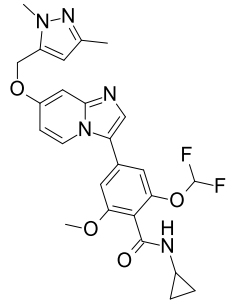
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
181		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + Int 64	Ej. 0	536.5	537.5
182		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 119	Ej. 0	568.5	569.6
183		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(2-piridil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 117	Ej. 0	523.5	524.8

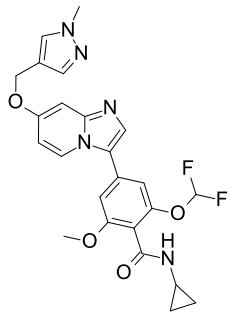
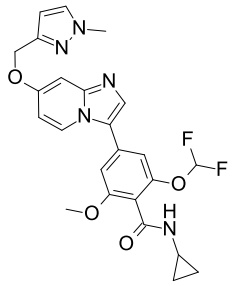
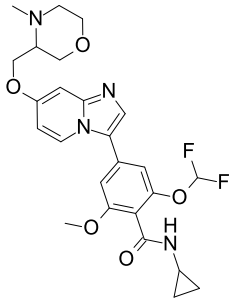
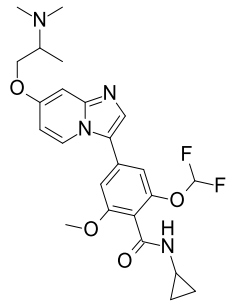
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
184		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(*N*-metilanilino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 117	Ej. 0	522.5	523.6
185		8-metoxi-6-[7-[2-(metilamino)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 109-83-1	A	448.4	449.5
186		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(3,3-difluoro azetidin-1-il) eto xi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 288315-03-7	I (con Et_3N)	508.5	509.8

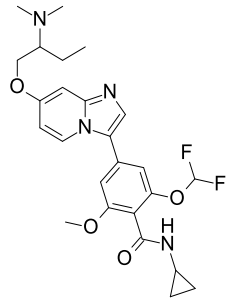
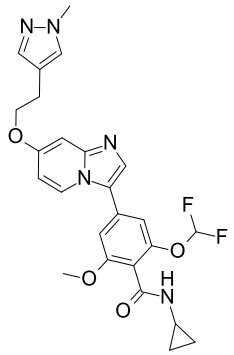
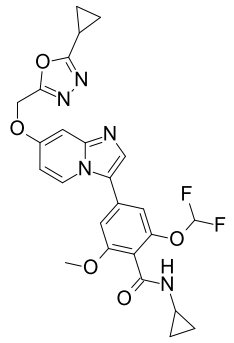
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
187		terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-fluoro-azetidina-1-carboxilato	Int 1 + CAS# 1126650-66-5	Ej. 0	576.6	577.4
188		terc-butil 3-[[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluoro metoxi)-5-metoxi-fenil] imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato	Int 1 + CAS# 1363382-91-5	Ej. 0	572.6	573.4
189		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(2S)-4,4-difluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1408057-44-2	Ej. 0	522.5	523.3

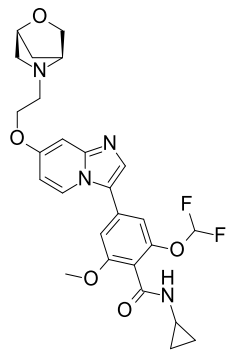
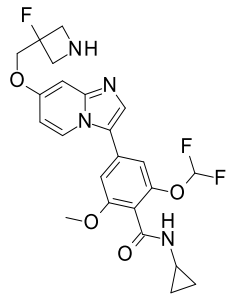
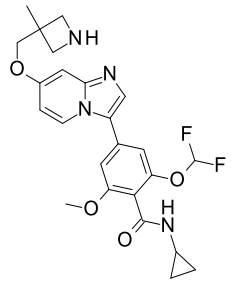
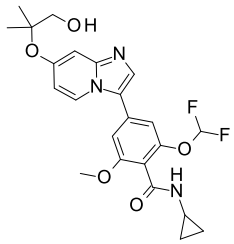
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
190		8-metoxi-6-[7-[[(2R)-4-metil morfolin-2-il] metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoro etil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 1159598-35-2	A	504.5	505.5
191		8-metoxi-6-[7-[[(2S)-4-metil morfolin-2-il]metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 1159598-33-0	A	504.5	505.7
192		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)etoxi] imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 59229-63-9	I (sin Et_3N)	530.6	531.6

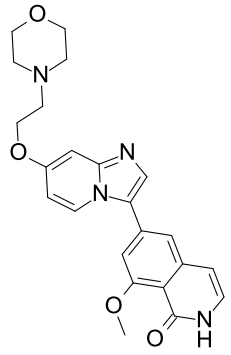
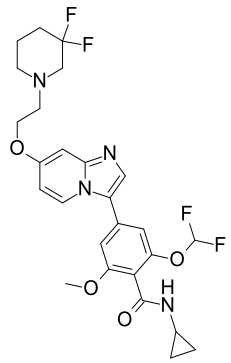
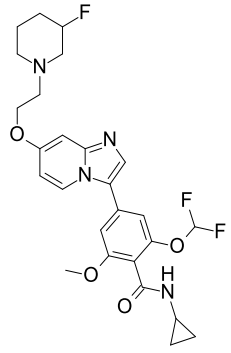
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
193		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 904316-92-3	I (con Et_3N)	528.5	529.4
194		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 147688-58-2	I (sin Et_3N)	530.6	531.6
195		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 280-13-7	I (sin Et_3N)	528.5	529.8

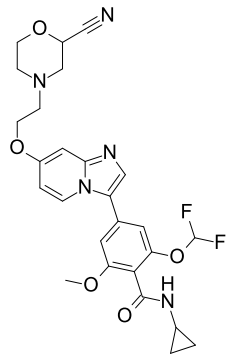
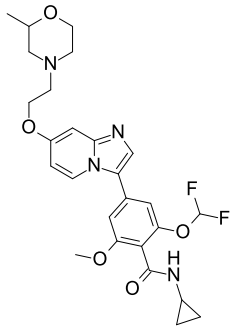
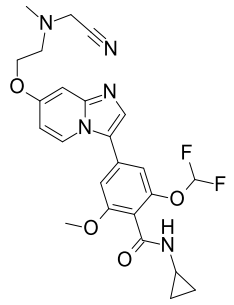
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
196		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 1063734-79-1	I (sin Et_3N)	542.6	543.6
197		2-ciclopropil-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 21 + CAS# 622-40-2	Ej. 0	462.5	463.7
198		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2.5-dimetilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 57012-20-1	A	497.5	498.1

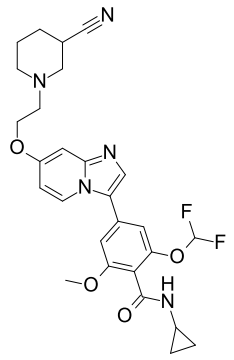
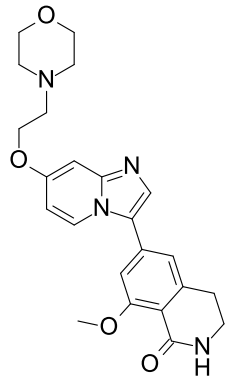
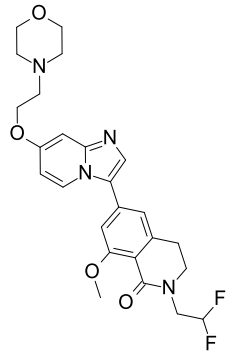
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
199		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirazol-4-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 112029-98-8	A	483.5	484.1
200		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(1-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 84547-62-6	A	483.5	484.1
201		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metilmorfolin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1159598-86-3	A	502.5	503.1
202		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 15521-18-3	A	474.5	475.1

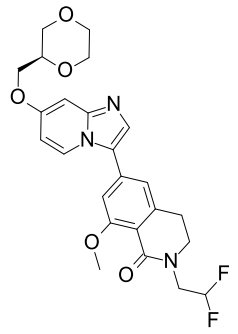
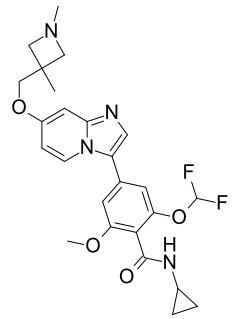
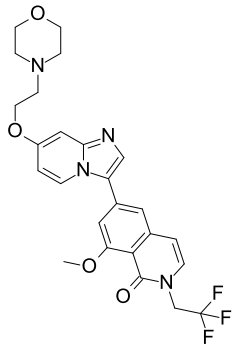
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
203		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(dimetilamino)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 17199-17-6	A	488.5	489.1
204		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(1-metilpirazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 176661-75-9	A	497.5	498.1
205		*N*-ciclopropil-4-[7-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 1211144-22-7	A	511.5	512.1

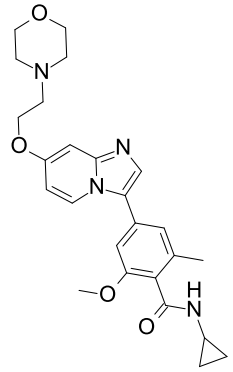
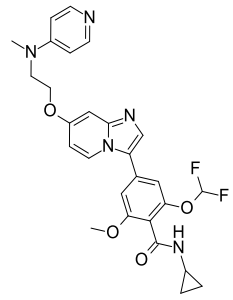
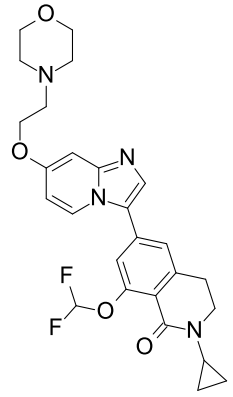
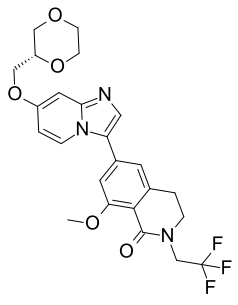
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
206		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 547716-11-0	I (sin Et_3N)	514.5	515.8
207		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 187	K	476.4	477.3
208		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 188	K	472.5	473.1
209		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 73	Ej. 0	461.5	462.6

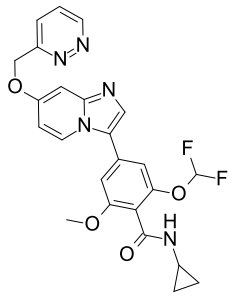
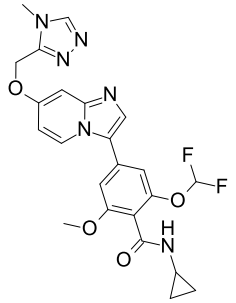
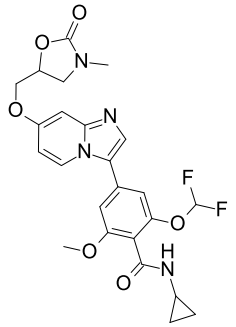
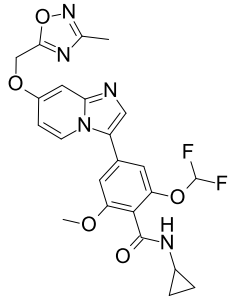
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
210		8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona	Int 22 + CAS# 622-40-2	A	420.5	421.3
211		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 363179-66-2	I (sin Et_3N)	536.5	537.6
212		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(3-fluoro-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 116574-75-5	I (sin Et_3N)	518.5	519.8

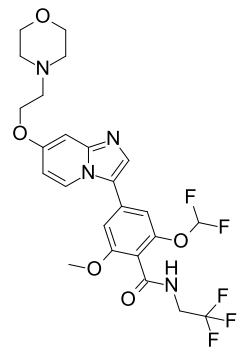
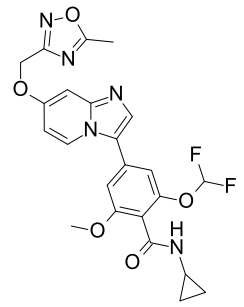
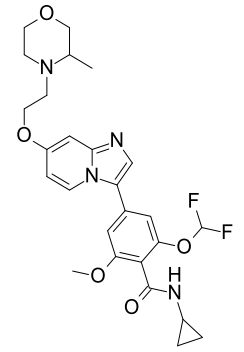
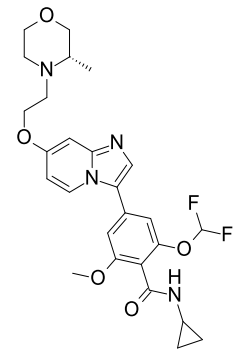
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
213		4-[7-[2-(2-cianomorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 135782-24-0	I (sin Et_3N)	527.5	528.4
214		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-metilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 27550-90-9	I (sin Et_3N)	516.5	517.4
215		4-[7-[2-[cianometil(metil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 5616-32-0	I (sin Et_3N)	485.5	486.4

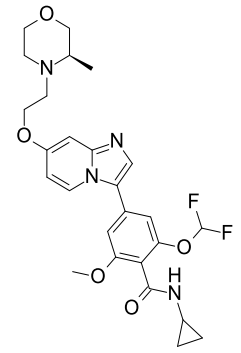
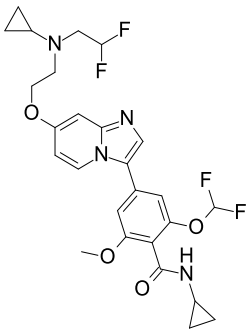
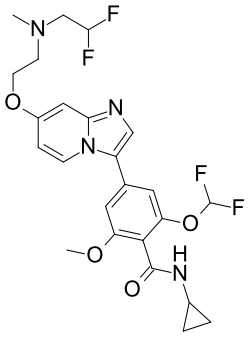
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
216		4-[7-[2-(3-ciano-1-piperidil)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 828300-57-8	I (sin Et_3N)	525.5	526.9
217		8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	Int 23 + CAS# 622-40-2	Ej. 0	422.5	423.5
218		2-(2,2-difluoroetil)-8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 24 + CAS# 622-40-2	A	486.5	485.3

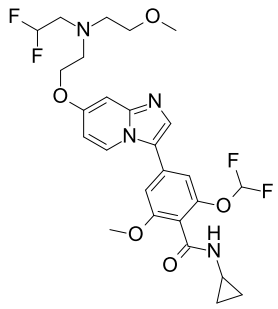
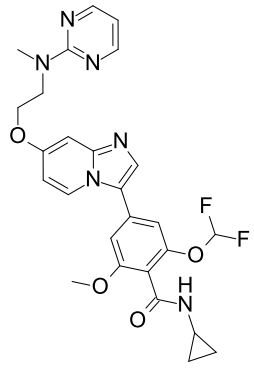
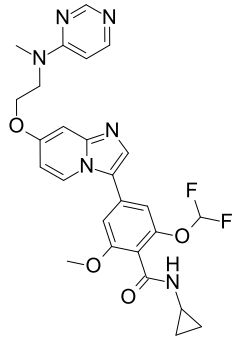
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
219		2-(2,2-difluoroetil)-6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 24 + CAS# 406913-93-7	A	473.5	474.4
220		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 208	J	486.5	487.5
221		8-metoxi-6-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil) isoquinolin-1-ona	Int 25 + Int 26	Ej. 0	502.5	503.9

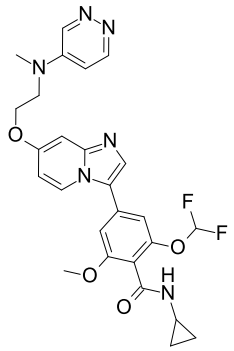
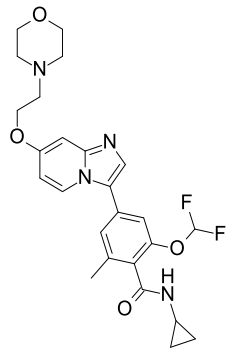
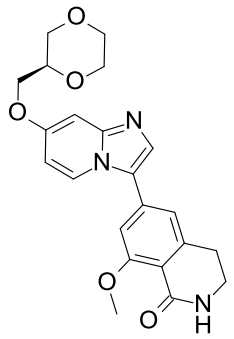
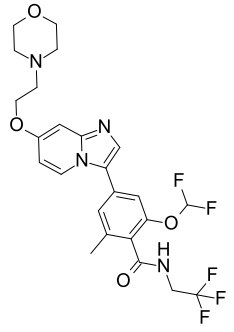
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
222		*N*-ciclopropil-2-metoxi-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 27 + CAS# 622-40-2	A	450.5	451.4
223		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(4-piridil)amino] etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + Int 76	A	523.5	524.8
224		2-ciclopropil-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 25 + Int 28	Ej. 0	498.5	499.6
225		6-[7-[[(2S)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-	Int 2 + CAS# 406913-88-0	A	491.5	492.5

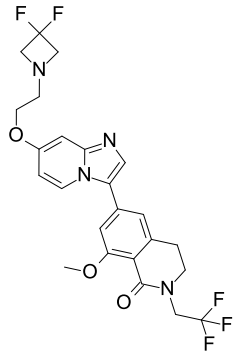
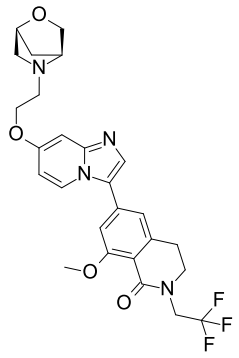
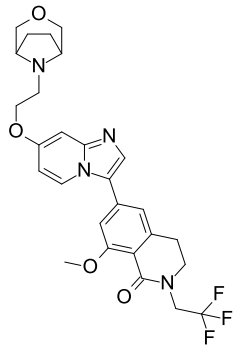
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		3,4-dihidro isoquinolin-1-ona				
226		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(piridazin-3-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 37444-46-5	A	481.5	485.5
227		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 59660-30-9	A	484.5	503.4
228		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-2-oxo-oxazolidin-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 97899-29-1	A	502.5	503.4
229		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 112960-56-2	A	485.4	484.3

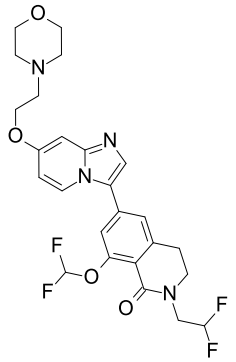
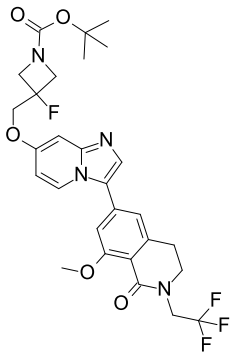
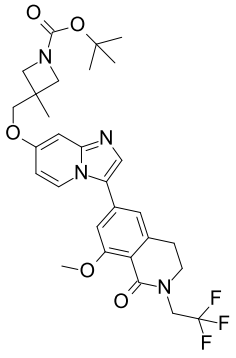
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
230		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 25 + Int 19	B	544.5	545.7
231		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 25977-23-5	A	485.4	486.3
232		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 192661-47-5	I (con Et_3N)	516.5	518.4
233		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 1022094-03-6	I (con Et_3N)	516.5	517.6

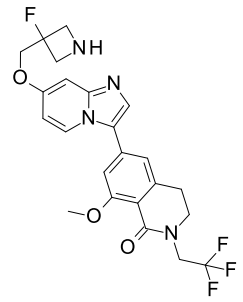
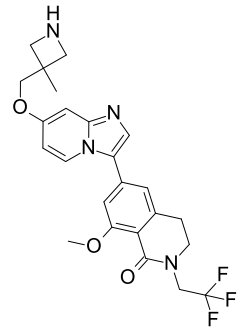
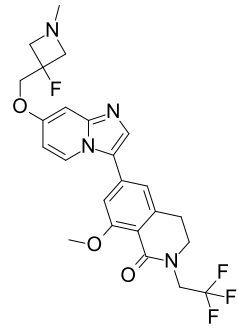
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
234		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 18 + CAS# 953780-78-4	I (con Et_3N)	516.5	511.3
235		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-[ciclopropil(2,2-difluoroetil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 1010097-90-1	I (con Et_3N)	536.5	537.8
236		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-[2,2-difluoroetil(metil)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 139364-36-6	I (con Et_3N)	510.5	511.7

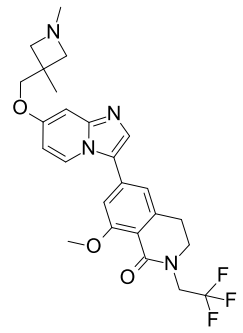
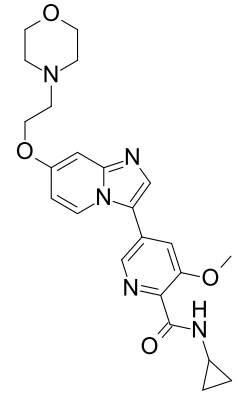
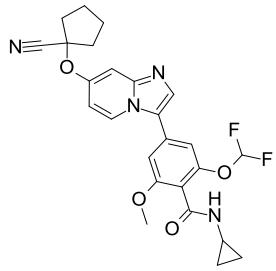
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
237		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-[2,2-difluoro etil(2-metoxi etil)amino]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 18 + CAS# 1240526-12-8	I (con Et_3N)	554.5	555.6
238		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(pirimidin-2-il)amino]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + Int 77	A	524.5	525.8
239		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(pirimidin-4-il)amino]etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + Int 78	A	524.5	525.8

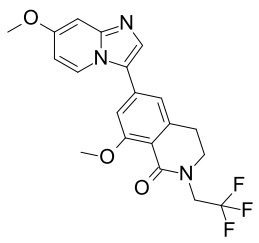
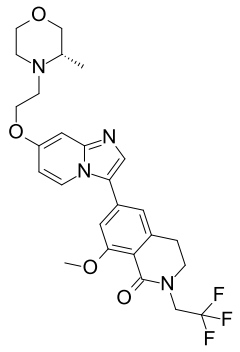
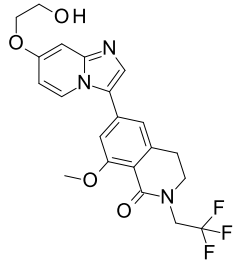
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
240		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[metil(piridazin-4-il)amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + Int 80	A	524.5	525.8
241		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 25 + Int 29	A	486.5	487.3
242		6-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	Int 23 + CAS# 406913-93-7	A	409.4	410.3
243		2-(difluorometoxi)-6-metil-4-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	Int 30 + CAS# 622-40-2	A	528.5	529.3

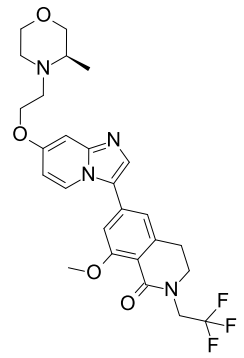
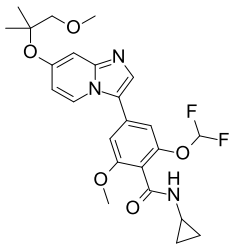
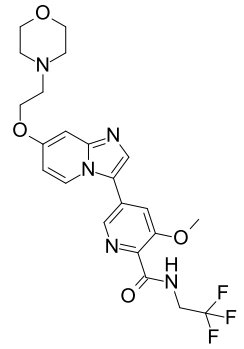
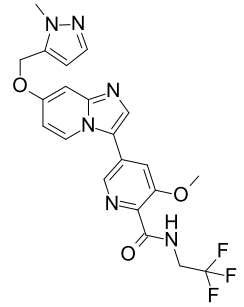
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
244		6-[7-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 288315-03-7	I (con Et_3N)	510.5	511.3
245		8-metoxi-6-[7-[2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 31560-06-2	I (con Et_3N)	516.5	517.3
246		8-metoxi-6-[7-[2-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 904316-92-3	I (con Et_3N)	530.5	531.5

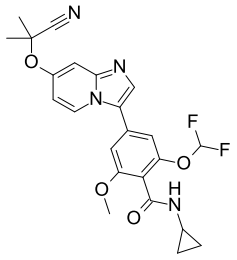
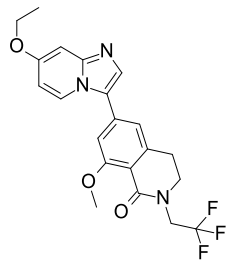
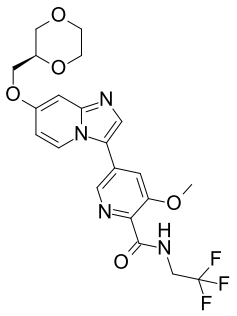
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
247		2-(2,2-difluoroetil)-8-(difluorometoxi)-6-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 32 + CAS# 622-40-2	Ej. 0	522.5	523.3
248		terc-butil 3-fluoro-3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi metil]azetidina-1-carboxilato	Int 2 + CAS# 1126650-66-5	A	578.6	579.4
249		terc-butil 3-[[3-[8-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-3-metil-azetidina-1-	Int 2 + CAS# 1363382-91-5	A	574.6	575.4

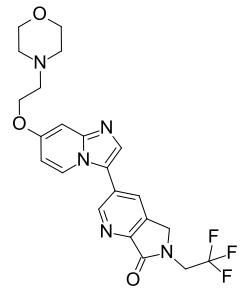
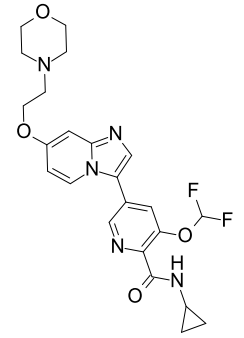
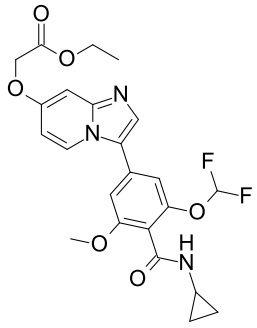
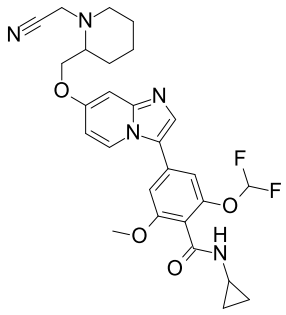
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		carboxilato				
250		6-[7-[(3-fluoroazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Comp. 248	K	478.4	479.5
251		8-metoxi-6-[7-[(3-metilazetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Comp. 249	K	474.5	475.4
252		6-[7-[(3-fluoro-1-metil-azetidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Comp. 250	J	492.5	493.3

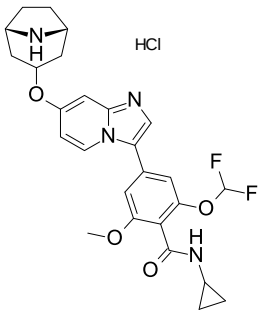
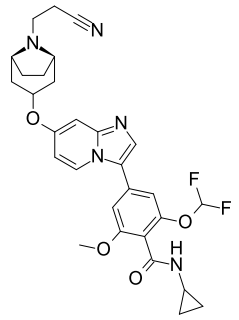
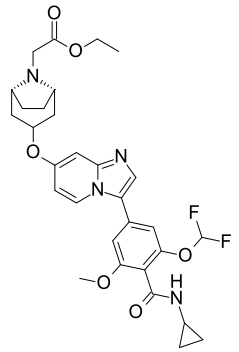
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
253		6-[7-[(1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Comp. 251	J	488.5	489.3
254		*N*-ciclopropil-3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida	Int 25 + Int 33	B	437.5	438.3
255		4-[7-(1-cianociclopentoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 81 + Int 11	Ej. 0	482.5	483.2

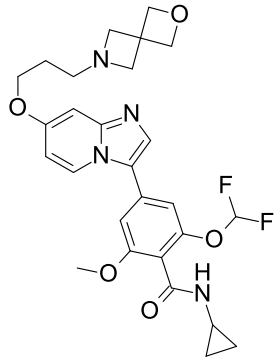
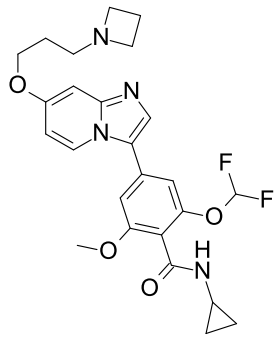
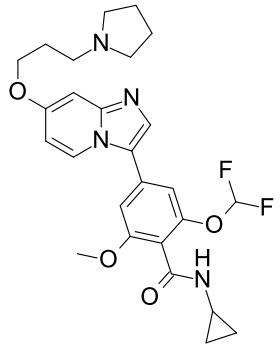
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
256		8-metoxi-6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 622-40-2	Ej. 0	405.4	406.6
257		8-metoxi-6-[7-[2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 1022094-03-6	I (con Et_3N)	518.5	519.4
258		6-[7-(2-hidroxietoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 1022094-03-6	I (con Et_3N)	435.4	436.5

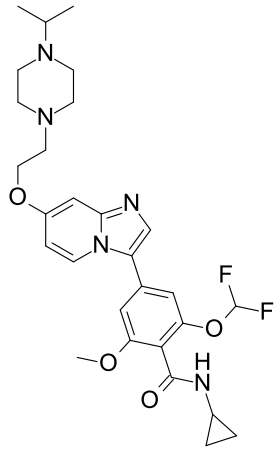
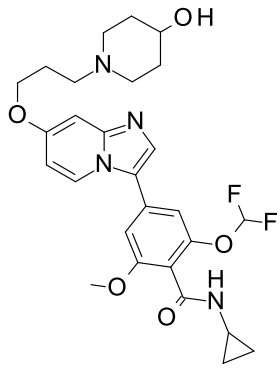
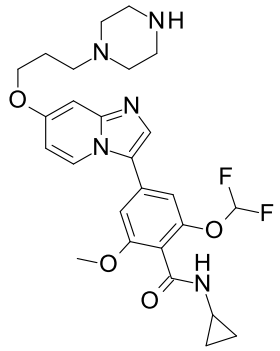
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
259		8-metoxi-6-[7-[2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 31 + CAS# 953780-78-4	I (con Et_3N)	518.5	519.3
260		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(2-metoxi-1,1-dimetil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 65 + Int 11	Ej. 0	475.5	476.2
261		3-metoxi-5-[7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) piridina-2-carboxamida	Int 25 + Int 34	B	479.5	480.4
262		3-metoxi-5-[7-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) piridina-2-	Int 35 + CAS# 84547-61-5	A	460.4	461.4

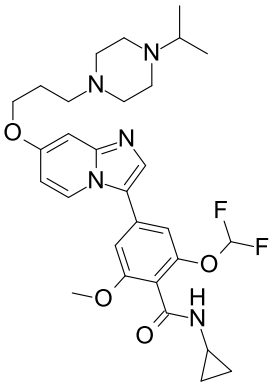
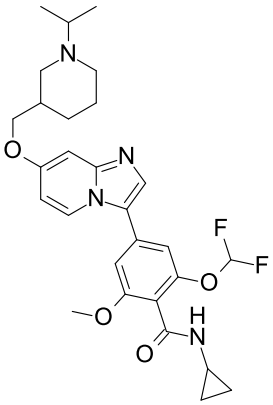
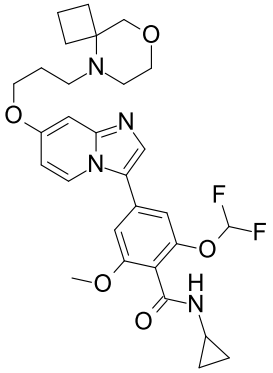
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		carboxamida				
263		4-[7-(1-ciano-1-metil-etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 68 + Int 11	Ej. 0	456.4	457.2
264		6-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	Int 2 + CAS# 406913-93-7	Ej. 0	419.4	420.5
265		5-[7-[[(2R)-1.4-dioxan-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil) piridina-2-carboxamida	Int 36 + Int 34	B	466.4	467.4

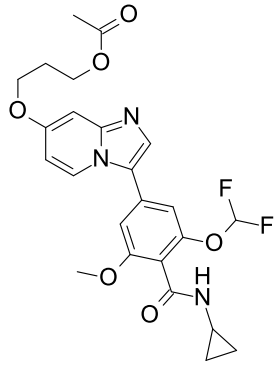
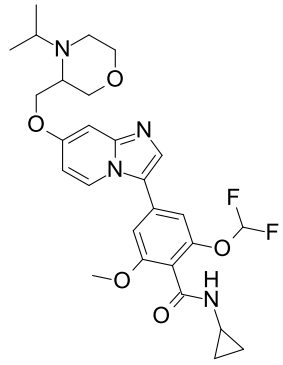
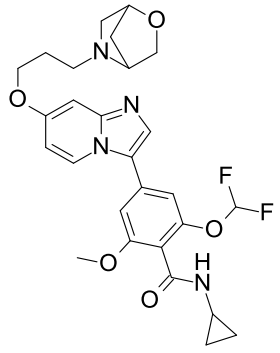
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
266		3-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona	Int 25 + Int 37	Ej. 0	461.4	462.4
267		*N*-ciclopropil-3-(difluorometoxi)-5-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridina-2-carboxamida	Int 25 + Int 38	B	473.5	474.3
268		etil 2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxiacetato	Int 96 + CAS# 623-48-3	Ej. 0	475.4	476.1
269		4-[7-[[1-(cianometil)-2-piperidil]metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 186790-31-8	A	525.5	526.4

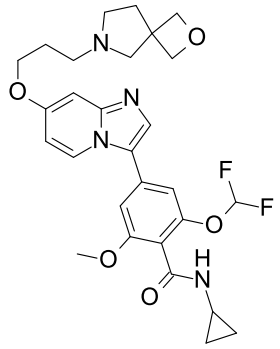
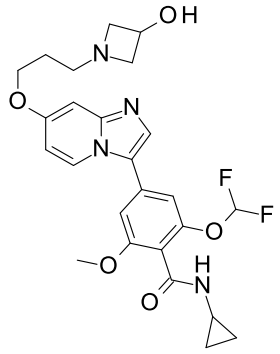
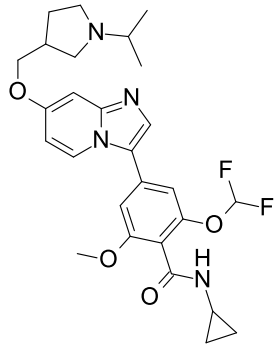
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
270		4-[7-[[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida, sal de clorhidrato	Int 1 + CAS# 478837-18-2	A + K1	498.5	499.3
271		4-[7-[[(1S,5R)-8-(2-cianoetil)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il]oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 270 + CAS# 107-13-1	L	551.5	552.4
272		etil 2-[(1R,5S)-3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il]acetato	Comp. 270 + CAS# 105-36-2	H	584.6	585.5

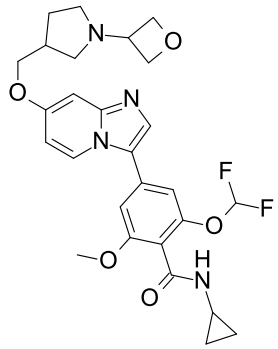
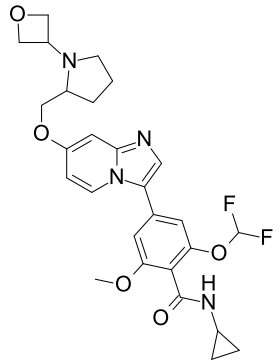
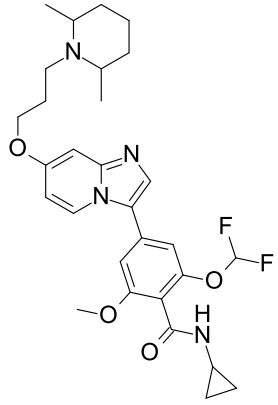
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
273		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1408284-92-3	A	528.5	529.4
274		4-[7-[3-(azetidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 925903-31-7	A	486.5	487.8
275		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 19748-66-4	A	500.5	501.9

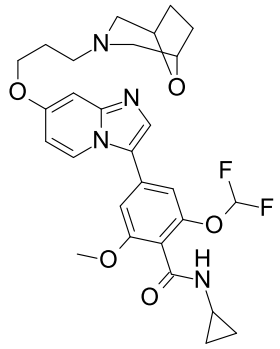
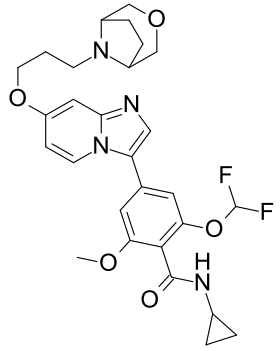
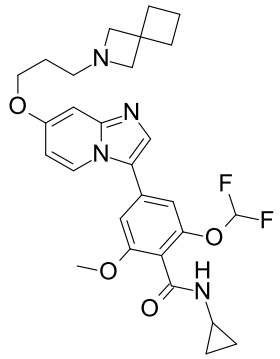
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
276		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(4-isopropil piperazin-1-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 103069-50-7	A	543.6	544.9
277		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(4-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 5382-16-1	M	530.5	531.2
278		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 5317-32-8	A	515.5	516.2

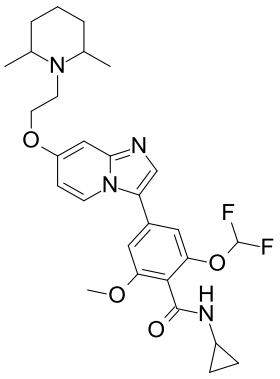
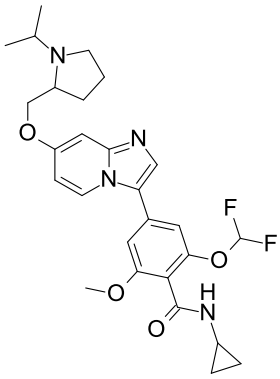
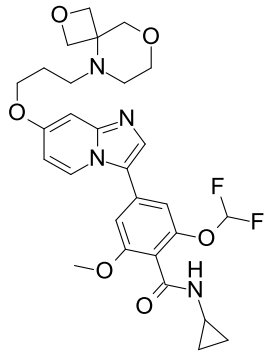
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
279		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(4-isopropil piperazin-1-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 5317-32-8 + CAS# 67-64-1	A + J1	557.6	558.2
280		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropil-3-piperidil)metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 752970-45-9	A	528.5	529.2
281		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(8-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 602326-48-7	M	556.6	557.3

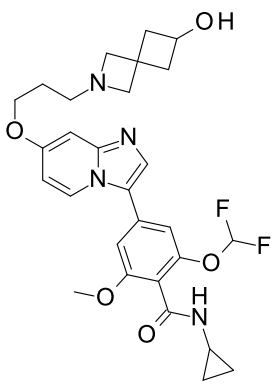
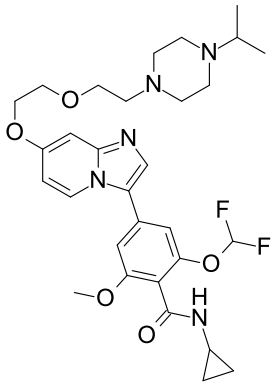
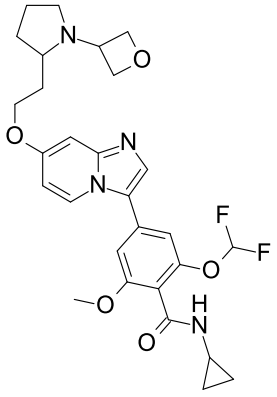
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
282		3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil acetato	Int 1 + CAS# 504-63-2	A	489.4	490.1
283		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(4-isopropilmorfolin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 113 + CAS# 67-64-1	J1	530.5	531.2
284		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 909186-56-7	M	528.5	529.2

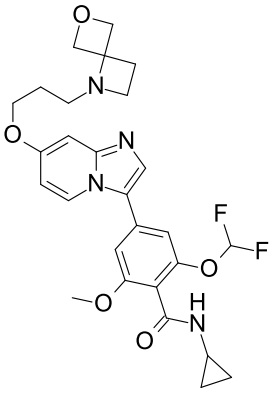
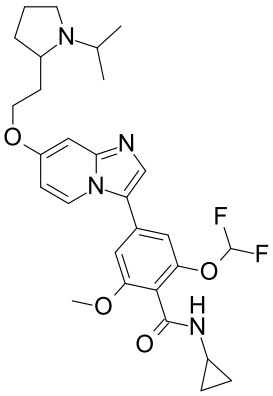
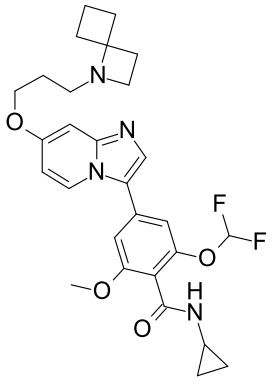
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
285		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-7-azaspiro[3,4]octan-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 220290-68-6	M	542.5	543.2
286		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxiazetidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 45347-82-8	M	502.5	503.1
287		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 99 + CAS# 67-64-1	J1	514.5	515.2

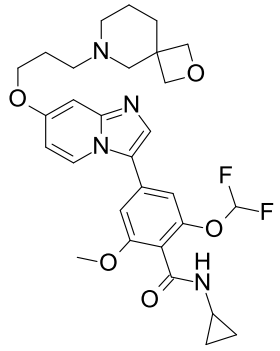
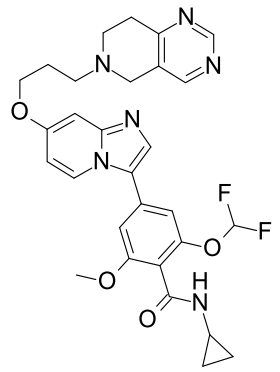
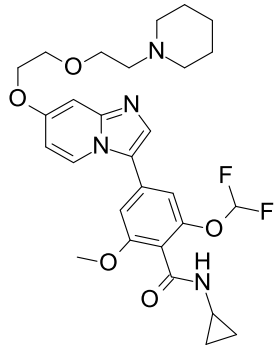
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
288		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 99 + CAS# 6704-31-0	J1	528.5	529.1
289		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 154 + CAS# 6704-31-0	J1	528.5	529.1
290		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(2,6-dimetil-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 504-03-0	M	542.6	543.2

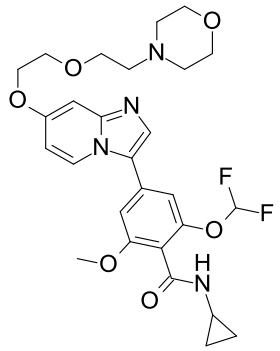
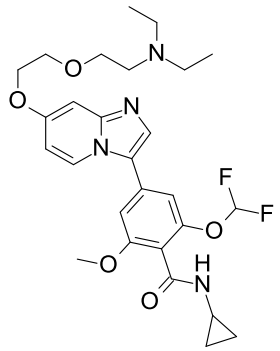
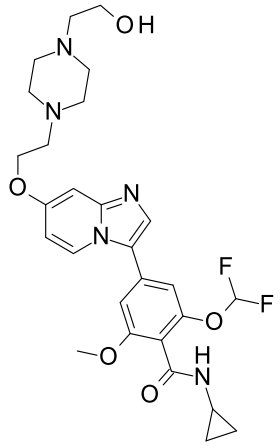
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
291		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 280-13-7	M	542.5	543.2
292		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 904316-92-3	M	542.5	543.1
293		4-[7-[3-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-il)propoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1045709-32-7	M	526.5	527.2

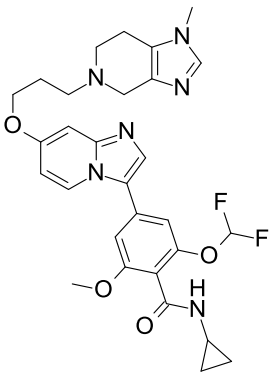
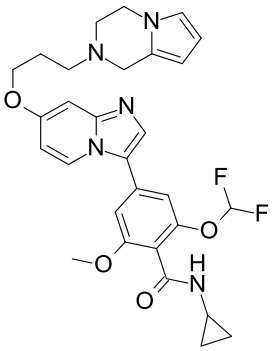
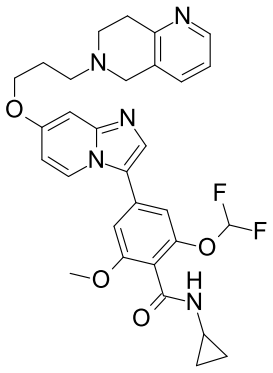
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
294		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(2,6-dimetil-1-piperidil)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 23502-32-1	A	528.5	529.2
295		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(1-isopropil pirrolidin-2-il)metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 154 + CAS# 67-64-1	J1	514.5	515.1
296		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(2,8-dioxa-5-azaspiro[3.5] nonan-5-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1240725-47-6	M	558.5	559.2

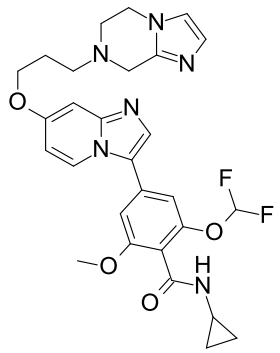
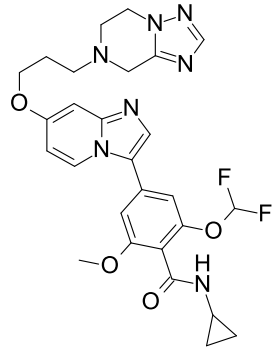
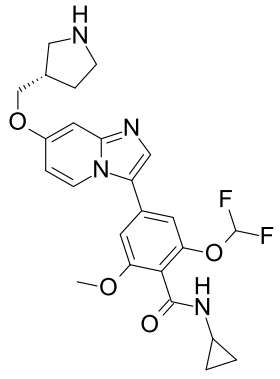
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
297		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6-hidroxi-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1630907-10-6	M	542.5	543.1
298		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[2-(4-isopropil piperazin-1-il)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + Int 97	A	587.6	588.3
299		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 100 + CAS# 6704-31-0	J1	542.5	543.1

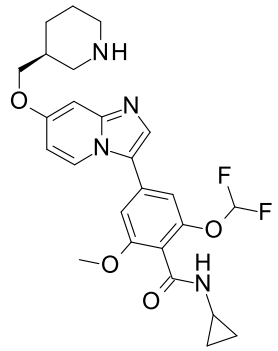
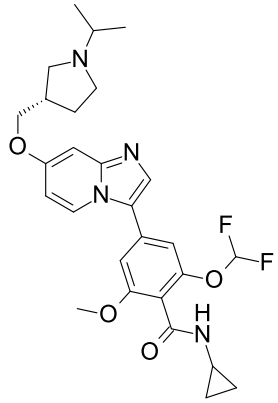
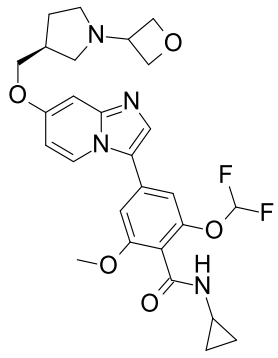
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
300		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 1046153-00-7	M	528.5	529.1
301		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-(1-isopropilpirrolidin-2-il)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 100 + CAS# 67-64-1	J1	528.5	529.1
302		4-[7-[3-(1-azaspiro[3,3]heptan-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 51392-72-4	M	526.5	527.1

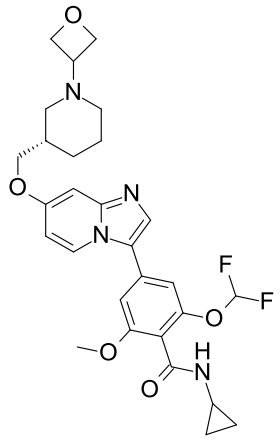
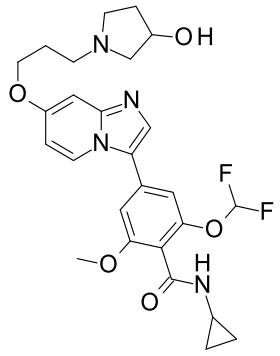
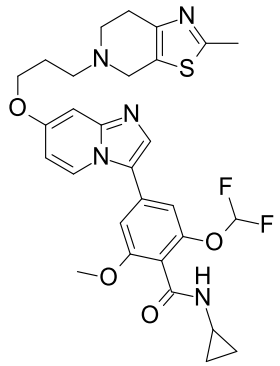
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
303		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 1366396-42-0	M	556.6	557.1
304		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 192869-50-4	M	564.5	565.2
305		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-[2-(1-piperidil)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3603-43-8	A	544.5	545.1

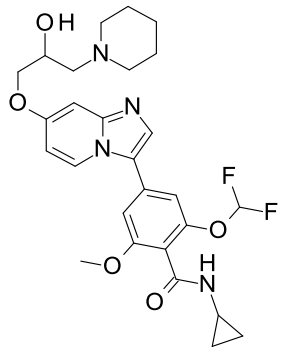
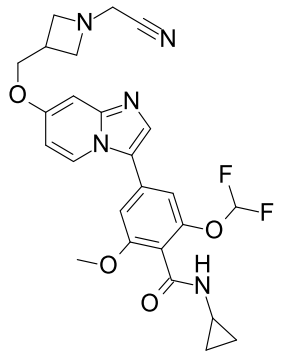
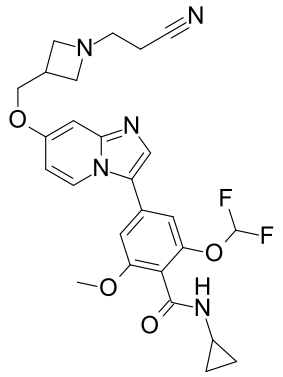
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
306		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-morfolinoetoxi)etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 3603-45-0	A	546.5	547.1
307		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-[2-(dietilamino)etoxi]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 140-82-9	A	532.5	533.2
308		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 122-96-3	A	545.5	546.1

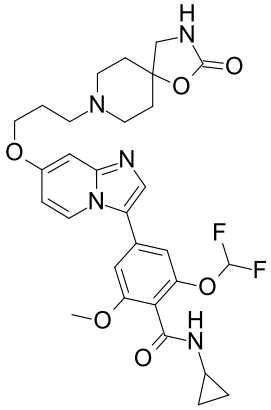
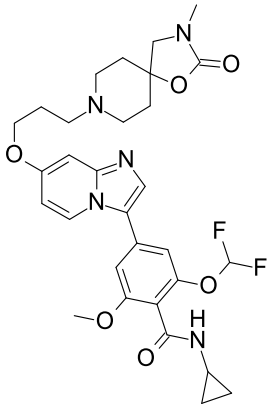
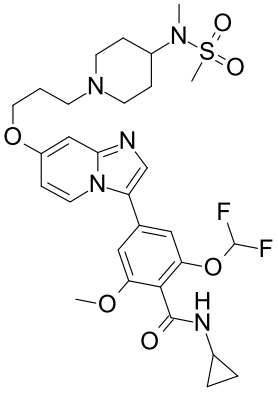
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
309		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-metil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4.5-c]piridin-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 87673-88-9	M	566.5	567.2
310		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 71257-38-0	M	551.5	552.1
311		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 80957-68-2	M	563.5	564.1

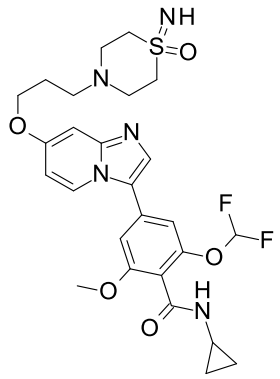
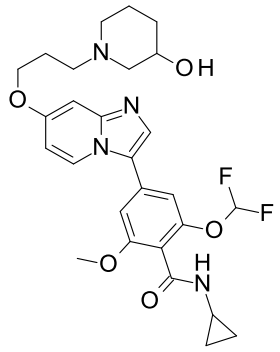
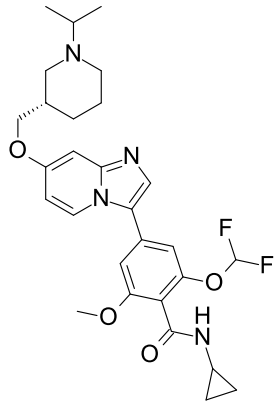
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
312		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 91476-80-1	M	552.5	553.1
313		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1.5-a]pirazin-7-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 874360-12-0	M	553.5	554.1
314		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 199174-24-8	A + K1	472.4	473.1

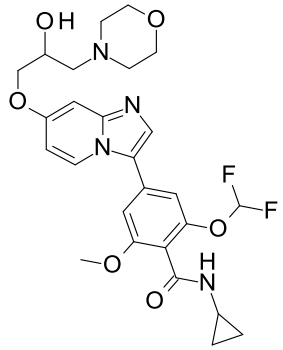
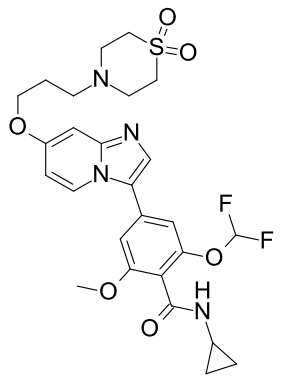
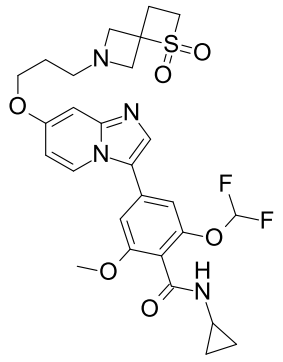
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
315		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 140695-84-7	A + K1	486.5	487.1
316		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-isopropil pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 314 + CAS# 67-64-1	J1	514.5	515.1
317		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 314 + CAS# 6704-31-0	J1	528.5	529.1

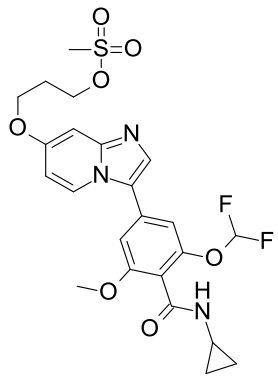
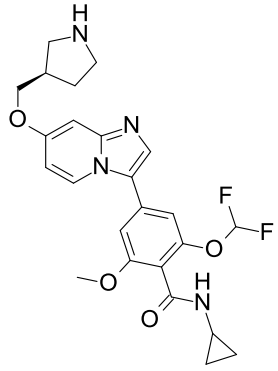
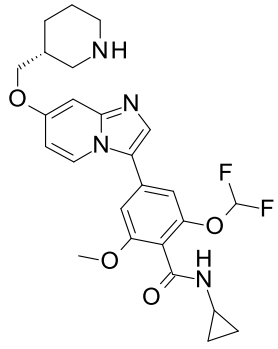
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
318		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3S)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 315 + CAS# 6704-31-0	J1	542.5	543.1
319		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 40499-83-0	M	516.5	517.1
320		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5.4-c]piridin-5-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 124458-27-1	M	583.6	584.0

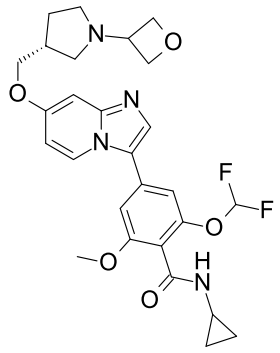
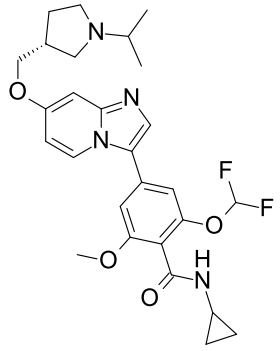
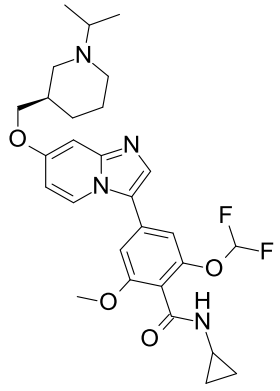
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
321		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 110-89-4	O	530.5	531.1
322		4-[7-[[1-(cianometil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1	Ej. 0	497.4	498.0
323		4-[7-[[1-(2-cianoetil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1	Ej. 0	511.5	512.0

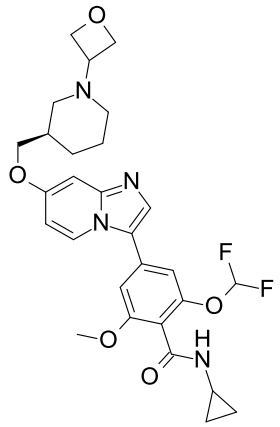
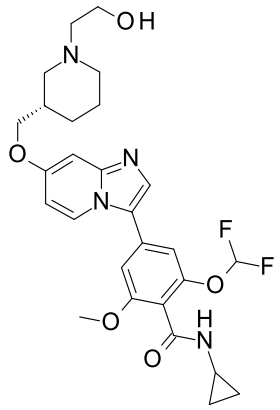
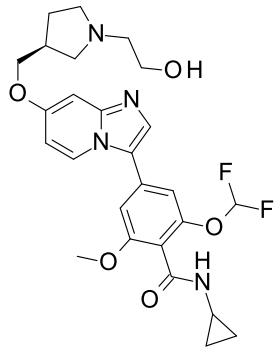
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
324		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 5052-96-0	M	585.5	586.6
325		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 613675-34-6	M	599.6	600.1
326		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-[4-[metil(metil sulfonil)amino]-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 70724-74-2	M	621.6	622.1

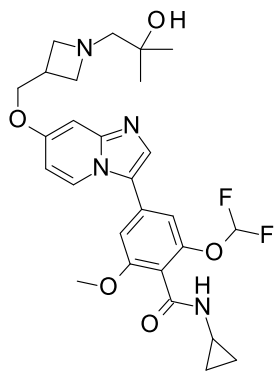
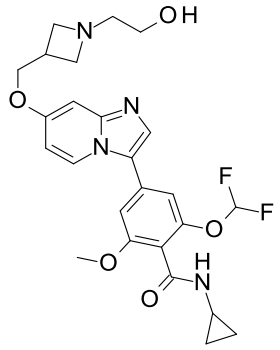
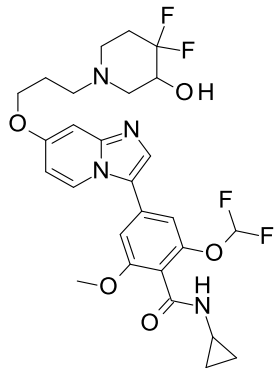
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
327		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1-imino-1-oxo-1.4-tiazinan-4-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1633667-60-3	M	563.6	564.0
328		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 6859-99-0	M	530.5	531.1
329		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-isopropil-3-piperidil]metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 315 + CAS# 67-64-1	J1	528.5	529.2

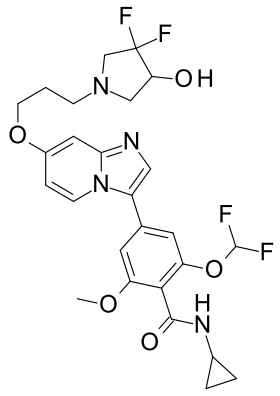
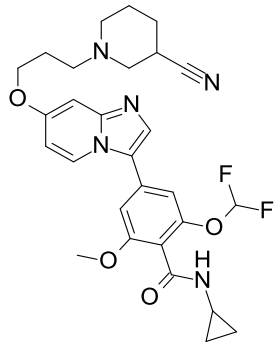
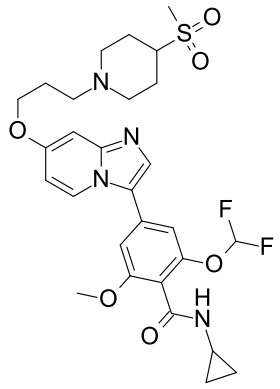
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
330		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-(2-hidroxi-3-morfolino-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 110-91-8	O	532.5	533.1
331		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 39093-93-1	M	564.6	565.6
332		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tia-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1427358-97-1	M	576.6	577.1

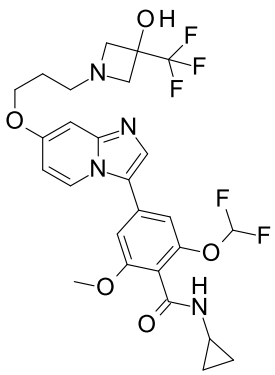
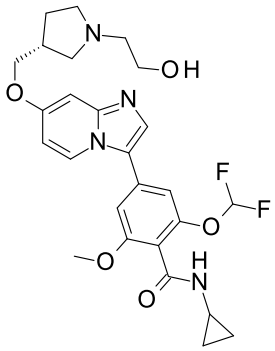
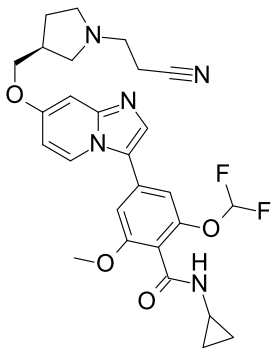
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
333		3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil metansulfonato	Int 1	Ej. 0	525.5	526.1
334		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 138108-72-2	A + K1	472.4	473.1
335		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 140695-85-8	A + K1	486.5	487.1

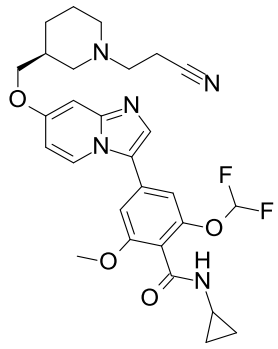
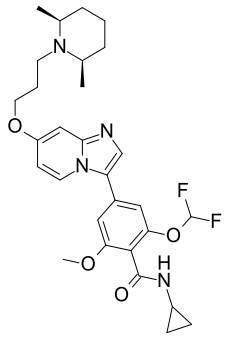
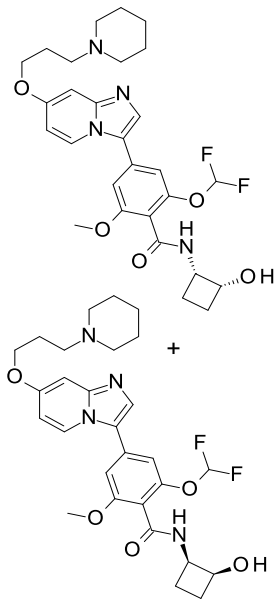
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
336		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 334 + CAS# 6704-31-0	J1	528.5	529.1
337		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-isopropil pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 334 + CAS# 67-64-1	J1	514.5	515.2
338		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-isopropil-3-piperidil]metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 335 + CAS# 67-64-1	J1	528.5	529.1

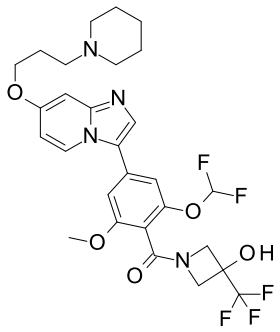
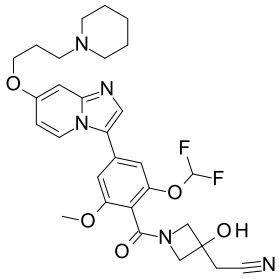
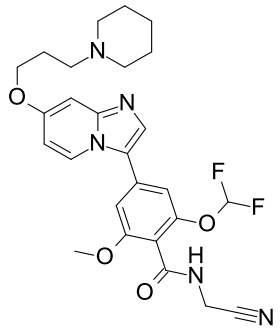
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
339		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[[(3R)-1-(oxetan-3-il)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 335 + CAS# 6704-31-0	J1	542.5	543.1
340		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 315	Ej. 0	530.5	531.1
341		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S)-1-(2-hidroxietil) pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 314	Ej. 0	516.5	517.1

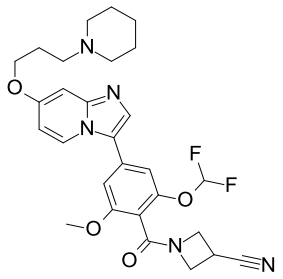
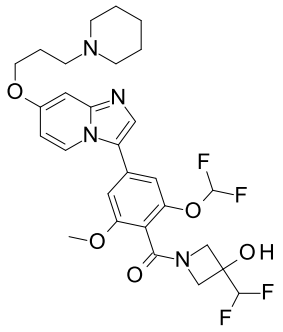
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
342		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 93 + CAS# 558-30-5	Ej. 0	530.5	531.1
343		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[1-(2-hidroxietil) azetidin-3-il]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 93 + CAS# 102191-92-4	Ej. 0	502.5	503.1
344		*N*-ciclopropil-4-[7-[3-(4,4-difluoro-3-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1186688-54-9	M	566.5	567.1

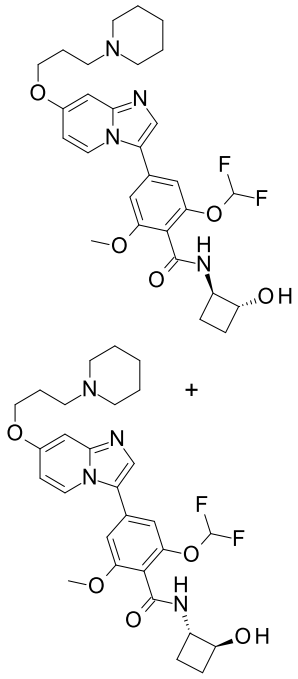
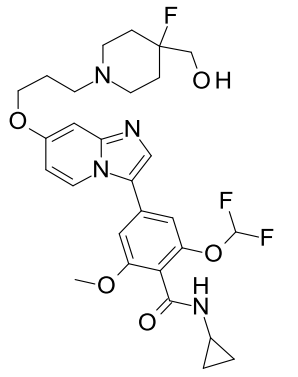
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
345		*N*-ciclopropil-4-[7-[3-(3,3-difluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1638764-82-5	M	552.5	553.1
346		4-[7-[3-(3-ciano-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 7492-88-8	M	539.5	540.1
347		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(4-metilsulfonil-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Comp. 333 + CAS# 290328-55-1	M	592.6	593.0

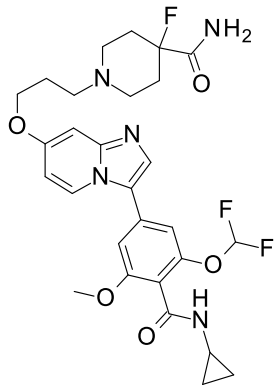
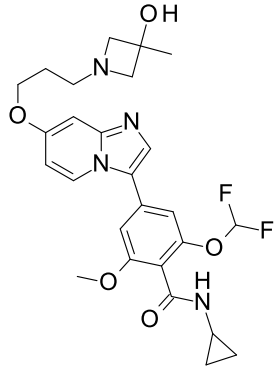
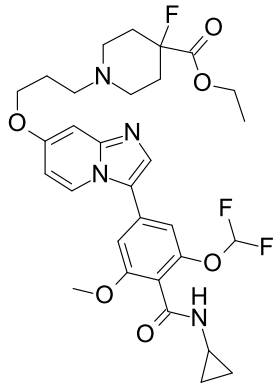
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
348		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil) azetidin-1-il]propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 848192-96-1	M	570.5	571.0
349		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-(2-hidroxietil) pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 334	Ej. 0	516.5	517.1
350		4-[7-[[(3S)-1-(2-cianoetil)pirrolidin-3-il]metoxi]imidazo [1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 314 + CAS# 107-13-1	L	525.5	526.1

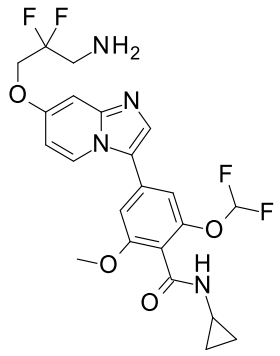
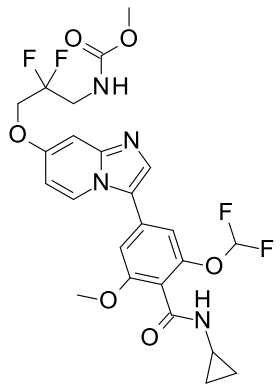
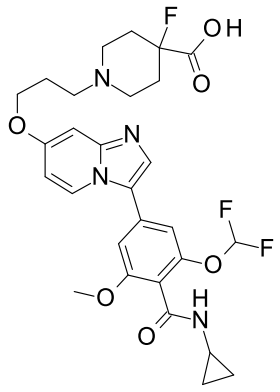
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
351		4-[7-[[(3S)-1-(2-cianoetil)-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Comp. 315 + CAS# 107-13-1	L	539.5	540.1
352		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 766-17-6	M	542.6	543.1
353		2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxiciclobutil]benzamida / 2-(difluorometoxi)-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi	Int 94 + CAS# 2070860-49-8	N	544.5	545.5

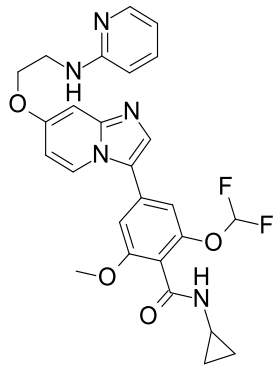
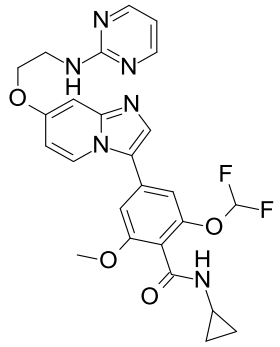
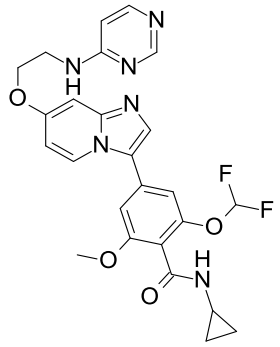
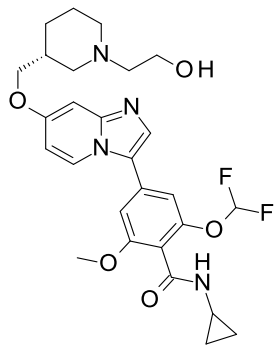
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida, mezcla				
354		[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona	Int 94 + CAS# 848192-96-1	N	598.5	599.5
355		2-[1-[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoil]-3-hidroxi-azetidin-3-il]acetonitrilo	Int 94 + CAS# 1803604-94-5	N	569.5	570.5
356		*N*-(cianometil)-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 94 + CAS# 6011-14-9	N	513.5	514.5

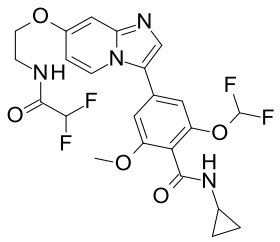
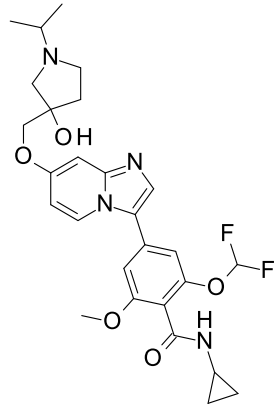
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
357		1-[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzoil] azetidina-3-carbonitrilo	Int 94 + CAS# 345954-83-8	N	539.5	540.5
358		[2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenil]-[3-(difluorometil)-3-hidroxi-azetidin-1-il]metanona	Int 94 + CAS# 72320-39-9	N	580.5	581.5

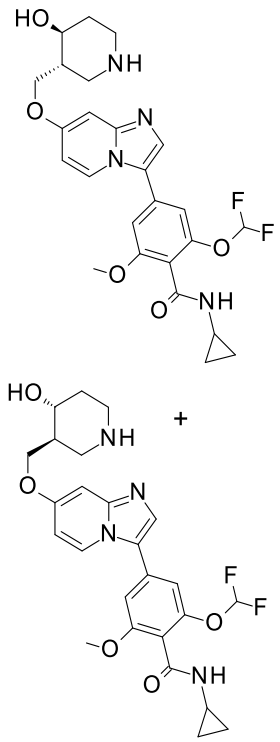
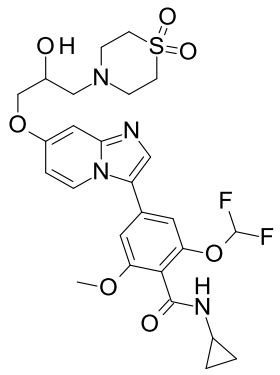
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
359		2-(difluorometoxi)-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida / 2-(difluorometoxi)-*N*-[(1S,2S)-2-hidroxiciclobutil]-6-metoxi-4-[7-[3-(1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida, mezcla	Int 94 + CAS# 72320-39-9	N	544.5	545.5
360		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 1254115-16-6	M	562.5	563.1

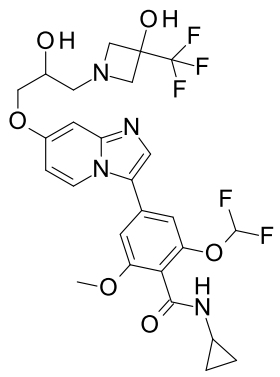
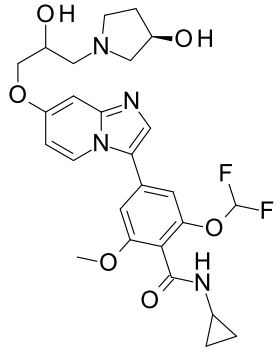
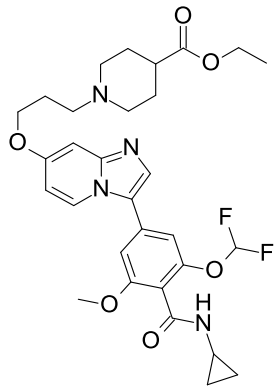
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
361		1-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxamida	Comp. 363	Ej. 0	575.5	576.1
362		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-il)propoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 333 + CAS# 124668-46-8	M	516.5	517.1
363		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 845909-49-1	Ej. 0	604.6	605.2

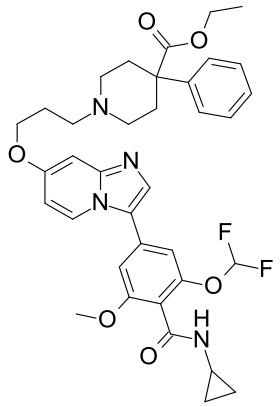
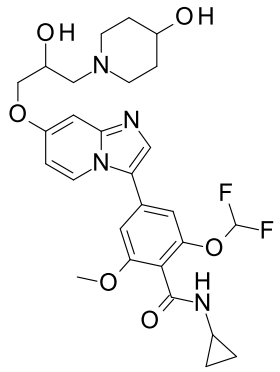
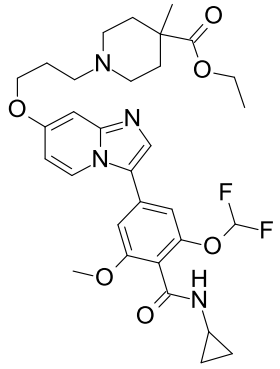
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
364		4-[7-(3-amino-2,2-difluoro-propoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 155310-11-5	A	482.4	483.0
365		metil *N*-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2,2-difluoro-propil]carbamato	Comp. 364 + CAS# 155310-11-5	Ej. 0	540.4	541.1
366		ácido 1-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico	Comp. 363	Ej. 0	576.5	577.2

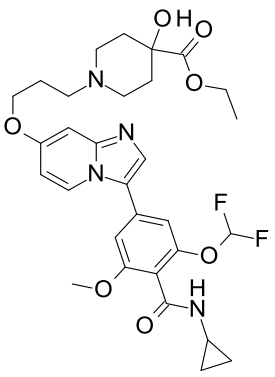
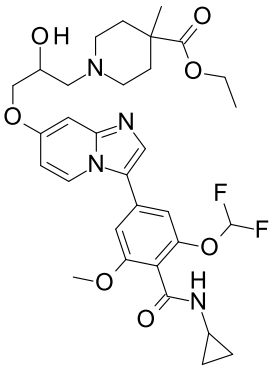
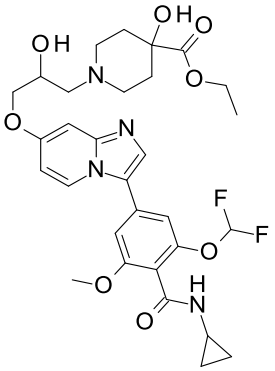
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
367		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(2-piridilamino) etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 89943-04-4	A	509.5	510.0
368		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1640-87-5	A	510.4	511.0
369		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-4-[7-[2-(pirimidin-4-ilamino)etoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida	Int 1 + CAS# 1640-87-5	A	510.4	511.1
370		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]metoxi] imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-	Comp. 335 + CAS# 102191-92-4	Ej. 0	530.5	531.2

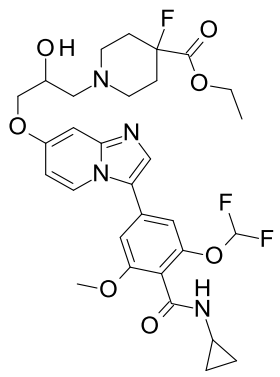
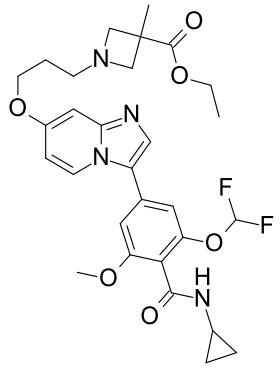
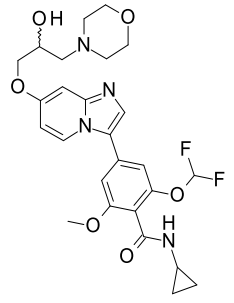
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
		benzamida				
371		*N*-ciclopropil-4-[7-[2-[(2,2-difluoroacetil) amino]etoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-(difluorometoxi)-6-metoxi-benzamida	Int 1 + CAS# 141-43-5 + CAS# 381-73-7	Ej. 0	510.4	511.1
372		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(3-hidroxi-1-isopropil-pirrolidin-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 96 + CAS# 301226-25-5	Ej. 0	530.5	531.2

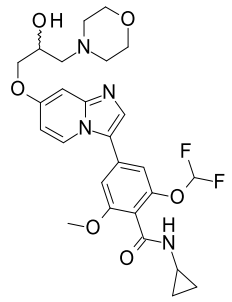
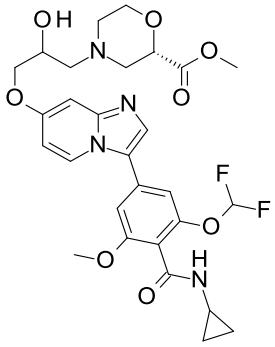
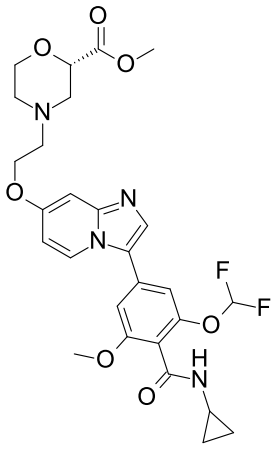
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
373		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3R,4S)-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida / *N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[[(3S,4R)-4-hidroxi-3-piperidil]metoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida mezcla	Int 1 + Int 95	Ej. 0	502.5	503.1
374		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[3-(1,1-dioxo-1.4-tiazinan-4-il)-2-hidroxi-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 39093-93-1	O	580.6	581.1

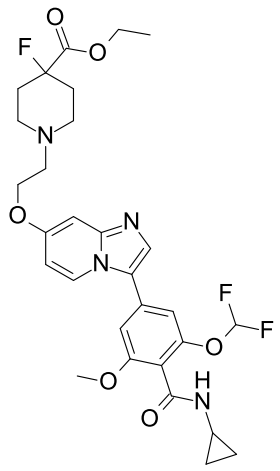
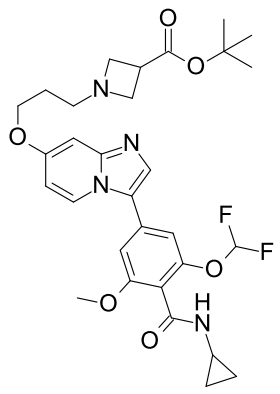
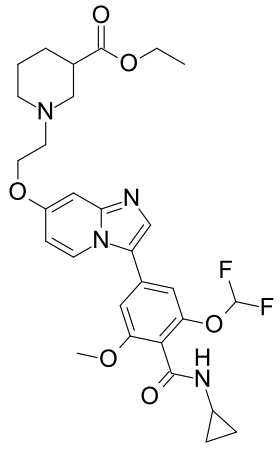
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
375		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 848192-96-1	O	586.5	587.1
376		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 2799-21-5	O	532.5	533.1
377		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]piperidina-4-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 1126-09-6	M	586.6	587.2

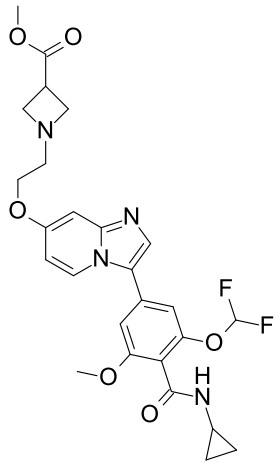
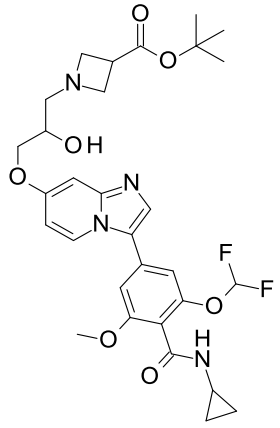
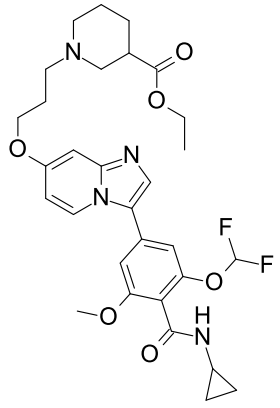
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
378		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-fenil-piperidina-4-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 77-17-8	M	662.7	663.2
379		*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[2-hidroxi-3-(4-hidroxi-1-piperidil)propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Int 92 + CAS# 5382-16-1	O	546.5	547.1
380		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-metil-piperidina-4-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 225240-71-1	M	600.6	601.2

Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
381		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-4-hidroxi-piperidina-4-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 937063-36-0	M	602.6	603.2
382		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-metil-piperidina-4-carboxilato	Int 92 + CAS# 225240-71-1	O	616.6	617.2
383		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-hidroxi-piperidina-4-carboxilato	Int 92 + CAS# 937063-36-0	O	618.6	619.2

Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
384		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato	Int 92 + CAS# 845909-49-1	O	620.6	621.6
385		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil]-3-metil-azetidina-3-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 2126161-82-6	M	572.6	573.7
386	 elución rápida	*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolino-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 330	Ej. 0	532.5	533.3

Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
387	 elución lenta	*N*-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-4-[7-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolino-propoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-metoxi-benzamida	Comp. 330	Ej. 0	532.5	533.3
388		(2S)-4-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]morfolina-2-carboxilato de metilo	Int 92 + CAS# 1417789-45-7	O	590.5	591.6
389		(2S)-4-[2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil] morfolina-2-carboxilato de metilo	Int 98 + CAS# 1417789-45-7	M	560.5	561.6

Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
390		etil 1-[2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato	Int 98 + CAS# 845909-49-1	M	590.6	591.6
391		terc-butil 1-[3-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil] azetidina-3-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 53871-08-2	M	586.6	587.7
392		etil 1-[2-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil] piperidina-3-carboxilato	Int 98 + CAS# 5006-62-2	M	572.6	573.6

Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
393		1-[2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxietil] azetidina-3-carboxilato de metilo	Int 98 + CAS# 100202-39-9	M	530.5	531.6
394		terc-butil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxi-2-hidroxi-propil]azetidina-3-carboxilato	Int 92 + CAS# 53871-08-2	O	602.6	603.6
395		etil 1-[3-[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxipropil] piperidina-3-carboxilato	Comp. 333 + CAS# 5006-62-2	M	586.6	587.6

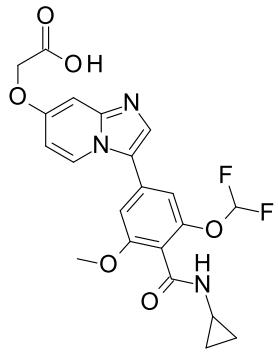
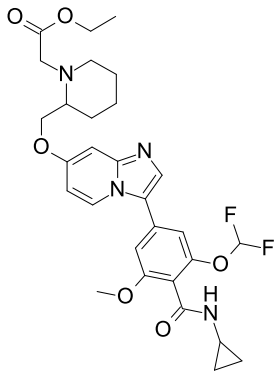
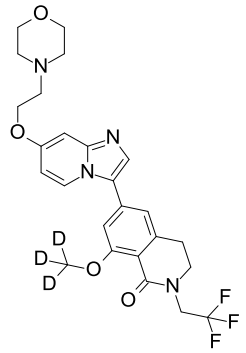
Comp. #	Estructura	Denominación	SM	Mtd	MW	MS Med.
396		ácido 2-[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oxiacético	Comp. 268	Ej. 0	447.4	448.5
397		etil 2-[2-[[3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxi-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]oximetil]-1-piperidil]acetato	Int 1 + CAS# 3433-37-2 + CAS# 924-44-7	Ej. 0	572.6	573.6
398		6-[7-(2-morfolinoetoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-8-(tridauterio metoxi)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro isoquinolin-1-ona	Int 25 + Int 91	Ej. 0	507.5	508.2

Tabla IV. Datos de RMN de compuestos ilustrativos de la invención.

Comp. #	Datos RMN
6	RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ 8.09 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01-6.37 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.36 (s, 6H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.68-0.60 (m, 2H)
10	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.02 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.51-0.43 (m, 2H)
16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.03 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.13 (t, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 5H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.73-0.62 (m, 2H), 0.51-0.43 (m, 2H)
18	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.39 (s, 6H)

Comp. #	Datos RMN
20	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.12-6.72 (m, 4H), 4.44 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)
86	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 3.89-3.61 (m, 6H), 3.58 (dd, 1H), 3.07 (t, 2H)
88	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (dd, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 6H), 2.99 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H)
88	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 6H), 3.06 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63-2.61 (m, 4H)
193	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.12-6.73 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (dd, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 4H), 0.87-0.75 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)

Comp. #	Datos RMN
217	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.44 (dd, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.66-2.59 (m, 4H)
218	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.08 (tt, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.99-3.86 (m, 5H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H)
219	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.09 (tt, 1H), 4.12-3.52 (m, 16H), 3.03 (t, 2H)
225	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 3.89-3.62 (m, 6H), 3.58 (dd, 1H), 3.08 (t, 2H)
242	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.14-3.54 (m, 12H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.01 (t, 2H)

Comp. #	Datos RMN
286	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.44 (m, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38-7.05 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H)
321	RMN ^{1}H (600 MHz, , CDCl3) δ 8.14-8.10 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.78-6.50 (m, 2H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61-2.51(m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H),1.31-1.25 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H)
322	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14-6.95 (m, 3H), 6.76-6.67 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H)
323	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14-6.95 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 2H,), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.48-0.42 (m, 2H)

Comp. #	Datos RMN
324	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) 8.47 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 6H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)
330	RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 8.11 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.03 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 4H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 3H), 0.68-0.64 (m, 2H)
331	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.14-6.96 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.50-0.39 (m, 2H)
363	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.24-1.99 (m, 3H), 1.98-1.79 (m, 5H), 1.20 (t, 3H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H)

Comp. #	Datos RMN
384	RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 8.11 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.82-6.45 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.24-4.03 (m,1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.47 (t, 1H), 2.32-2.08 (m, 1H), 2.03 (t, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.92-0.87 (m, 3H), 0.66-0.62 (m, 2H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*.

3.1. Ensayos bioquímicos.

3.1.1. Ensayo de cinasa ADP-Glo™.

3.1.1.1. Reseña.

El ensayo de cinasa ADP-Glo™ es un ensayo de tecnología luminiscente que mide el ADP (adenosina fosfato, conforme a sus siglas en inglés) formado a partir de una reacción de cinasa. En este estudio específico, las reacciones de cinasa consistieron en la fosforilación del sustrato peptídico AMARA (SignalChem, Cat # A11-58) por SIK1 (Carna Biosciences, Cat # 02-131), SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat # PV4792) o SIK3 (SignalChem, Cat # S12-11G-100). En una segunda etapa, las reacciones de cinasa se terminan, y todo el ATP (adenosina trifosfato, conforme a sus siglas en inglés) restante se agota. En una etapa final, el ADP se convierte en ATP, y este ATP recién sintetizado se mide usando una reacción

de luciferasa/luciferina. La luz generada se mide usando un lector de placas Envision, donde la señal luminiscente obtenida se correlaciona positivamente con la actividad de cinasa.

3.1.1.2. Protocolo.

Los compuestos de ensayo se preparan como una dilución en serie de respuestas de dosis de 10 puntos con etapas de dilución de 1/5 en DMSO al 100%, iniciando a partir de la concentración más alta de 2 mM; se diluyen a 1/20 en agua, y se transfiere 1 µl a las placas de ensayo (PerkinElmer Inc., Cat. # 6007290).

Se usan concentraciones finales de DMSO al 1% y estaurosporina 10 µM como controles negativos y positivos.

Se añaden 2 µl de mezcla de enzima-sustrato a las placas de ensayo.

La reacción se inicia mediante la adición de 2 µl de ATP diluido en las placas de ensayo. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se agitan suavemente durante 2 minutos, seguido de una incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos.

Las reacciones se detienen, y el ATP no consumido se agota al agregar 5 µl de Reactivo ADP-Glo (Promega, Cat # V912B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante algunos segundos a 1000 rpm y se incuban a temperatura ambiente durante 40 minutos (agotamiento de ATP).

El ADP se convierte en ATP, y se introducen

luciferasa y luciferina para detectar el ATP mediante la adición de 10 µl de reactivo de detección de cinasa Kinase Detection Reagent (Promega, Cat # V913B + V914B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante algunos segundos a 1000 rpm y se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos (detección de ADP).

La luminiscencia se mide en un lector de placas Envision (PerkinElmer Inc.).

Tabla V. Condiciones para los ensayos ADP-Glo™ de cinasas SIK humanas.

Cinasa, [Cinasa]	**Sustrato, [Sustrato]**	**ATP**	**Tampón de ensayo**	**Tiempo incubación**
SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), 0.25 ng/µl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM $MgCl_2$	120 min
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792), 0.0625 ng/µl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM $MgCl_2$ 2.5 mM DTT	120 min
SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100), 0.5 ng/µl	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 µM	5 µM ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM $MgCl_2$ 2.5 mM DTT	120 min

3.1.1.3. Análisis de datos y resultados.

Los datos en bruto se generan después de la lectura realizada en el instrumento TopCount, se trazan para generar

curvas de respuesta a la dosis a fin de calcular el porcentaje de inhibición (PIN) y el valor IC_{50} promedio para cada homólogo de SIK que se informa en la siguiente tabla.

Tabla VI. IC_{50} de ensayo de cinasa SIK ADP-Glo™ de compuestos ilustrativos de la invención.

*	>500 nM
**	>100 – 500 nM
***	>10 – 100 nM
****	0.01 – 10 nM
NA	no medido

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
1	**	**	****
2	*	***	****
3	***	****	****
4	*	**	***
5	*	**	***
6	**	****	****
7	*	***	***
8	***	****	****
9	***	****	****
10	***	****	****
11	**	***	****
12	*	**	***
13	***	****	****
14	***	****	****
15	*	***	***
16	***	****	****
17	***	****	****
18	*	****	***
19	***	****	****
20	***	****	****
21	***	****	****
22	***	****	****
23	**	****	****
24	****	****	****
25	****	****	****
26	***	****	****
27	****	****	****
28	**	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
29	**	***	***
30	***	****	****
31	*	*	*
32	***	****	****
33	***	****	****
34	***	****	****
35	***	****	****
36	***	****	****
37	***	****	****
38	***	****	****
39	**	****	****
40	*	****	****
41	**	****	****
42	****	****	****
43	***	****	****
44	***	****	****
45	**	***	****
46	***	****	****
47	***	****	****
48	***	****	****
49	****	****	****
50	***	****	****
51	*	***	***
52	****	****	****
53	*	***	***
54	*	****	***
55	**	****	****
56	*	**	**

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
57	***	****	****
58	***	***	****
59	****	****	****
60	***	****	****
61	****	****	****
62	***	***	****
63	****	****	****
64	****	****	****
65	****	****	****
66	****	****	****
67	*	****	****
68	****	****	****
69	***	****	****
70	***	****	****
71	****	****	****
72	***	****	****
73	***	****	****
74	***	****	****
75	****	****	****
76	***	****	****
77	**	***	****
78	**	****	****
79	***	****	****
80	***	****	****
81	**	****	****
82	***	****	****
83	**	****	****
84	**	***	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
85	*	****	****
86	**	***	****
87	***	****	****
88	**	****	****
89	***	****	****
90	***	****	****
91	***	****	****
92	***	****	****
93	***	****	****
94	***	***	***
95	***	****	****
96	***	****	****
97	***	****	****
98	***	****	****
99	****	****	****
100	**	***	***
101	***	****	****
102	***	****	****
103	***	****	****
104	**	****	****
105	***	****	****
106	*	***	***
107	**	****	****
108	****	****	****
109	***	****	****
110	**	****	****
111	**	****	****
112	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
113	***	****	****
114	***	****	****
115	***	****	****
116	***	****	****
117	***	****	****
118	***	****	****
119	***	****	****
120	***	****	****
121	***	****	****
122	**	****	****
123	*	****	****
124	*	****	****
125	**	****	****
126	**	****	****
127	**	****	****
128	**	****	****
129	****	****	****
130	****	****	****
131	***	****	****
132	***	****	****
133	***	****	****
134	***	****	****
135	***	****	****
136	***	****	****
137	***	****	****
138	***	****	****
139	**	****	****
140	*	***	**

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
141	****	****	****
142	****	****	****
143	****	****	****
144	***	****	****
145	**	***	***
146	*	***	***
147	***	****	****
148	**	****	****
149	***	***	****
150	**	****	****
151	***	****	****
152	***	***	****
153	**	****	****
154	***	****	****
155	*	***	***
156	***	****	****
157	**	**	****
158	***	****	****
159	**	***	****
160	***	****	****
161	***	****	****
162	***	***	****
163	***	***	****
164	***	****	****
165	**	****	****
166	**	****	****
167	*	****	***
168	**	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
169	**	***	****
170	***	****	****
171	***	****	****
172	**	****	****
173	**	****	****
174	**	****	****
175	**	****	****
176	***	****	****
177	***	****	****
178	***	****	****
179	***	****	****
180	***	****	****
181	***	****	****
182	***	***	****
183	****	****	****
184	****	****	****
185	**	****	****
186	***	****	****
187	***	****	****
188	***	****	****
189	***	****	****
190	**	****	****
191	**	****	****
192	***	****	****
193	***	****	****
194	***	****	****
195	***	****	****
196	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
197	*	***	***
198	***	****	****
199	***	****	****
200	***	****	****
201	***	***	****
202	**	****	****
203	**	***	****
204	****	****	****
205	****	****	****
206	***	****	****
207	***	****	****
208	***	****	****
209	*	*	***
210	***	****	***
211	****	****	****
212	***	****	****
213	***	****	****
214	***	****	****
215	***	****	****
216	****	****	****
217	***	****	****
218	**	****	****
219	**	****	****
220	***	****	****
221	*	***	***
222	*	**	***
223	****	****	****
224	**	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
225	**	****	****
226	***	****	****
227	**	****	****
228	****	****	****
229	***	****	****
230	***	****	****
231	***	****	****
232	***	****	****
233	***	****	****
234	***	****	****
235	****	****	****
236	***	****	****
237	***	****	****
238	****	****	****
239	****	****	****
240	****	****	****
241	**	***	****
242	***	****	****
243	*	***	***
244	**	****	****
245	*	****	****
246	**	****	***
247	**	****	****
248	**	****	****
249	**	***	****
250	**	****	****
251	**	***	****
252	**	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
253	*	***	****
254	*	**	**
255	*	**	***
256	**	***	***
257	**	***	****
258	**	***	****
259	**	***	***
260	*	*	***
261	*	**	**
262	*	**	***
263	*	*	***
264	**	***	****
265	*	**	**
266	*	*	*
267	*	**	**
268	***	***	****
269	***	***	****
270	**	***	****
271	**	***	****
272	**	***	***
273	***	****	****
274	****	****	****
275	***	****	****
276	***	****	****
277	***	****	****
278	****	****	****
279	****	****	****
280	****	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
281	****	****	****
282	***	****	****
283	***	***	****
284	****	****	****
285	***	****	****
286	***	****	****
287	***	****	****
288	***	****	****
289	***	***	****
290	***	****	****
291	***	****	****
292	***	****	****
293	***	****	****
294	***	****	****
295	**	****	****
296	***	****	****
297	***	****	****
298	***	****	****
299	***	****	****
300	***	****	****
301	***	****	****
302	***	****	****
303	***	****	****
304	***	****	****
305	***	****	****
306	***	****	****
307	***	****	***
308	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
309	***	****	****
310	***	****	****
311	***	****	****
312	***	****	****
313	***	****	****
314	***	****	****
315	***	****	****
316	***	****	****
317	***	****	****
318	****	****	****
319	***	****	****
320	***	****	****
321	***	****	****
322	***	****	****
323	***	****	****
324	***	****	****
325	***	****	****
326	***	****	****
327	***	****	****
328	***	****	****
329	***	****	****
330	***	****	****
331	***	****	****
332	***	****	****
333	***	****	****
334	***	****	****
335	***	****	****
336	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
337	***	****	****
338	***	****	****
339	***	****	****
340	***	****	****
341	***	****	****
342	***	****	****
343	***	****	****
344	***	****	****
345	***	****	****
346	***	****	****
347	***	****	****
348	***	****	****
349	***	****	****
350	***	****	****
351	****	****	****
352	****	****	****
353	**	****	***
354	***	****	****
355	**	***	**
356	***	****	****
357	***	****	****
358	***	****	****
359	**	****	***
360	***	****	****
361	***	****	****
362	***	****	****
363	***	****	****
364	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
365	***	****	****
366	***	****	****
367	****	****	****
368	****	****	****
369	****	****	****
370	***	****	****
371	****	****	****
372	***	****	****
373	***	****	****
374	***	****	****
375	***	****	****
376	***	****	****
377	***	****	****
378	***	****	****
379	***	****	****
380	***	****	****
381	***	****	****
382	***	****	****
383	***	****	****
384	***	****	****
385	***	****	****
386	***	****	****
387	***	****	****
388	***	****	****
389	***	****	****
390	***	****	****
391	***	****	****
392	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
393	***	****	****
394	***	****	****
395	***	****	****

Comp.#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
396	**	**	***
397	***	***	****

3.2. Ensayos celulares.

3.2.1. Ensayo MdM: TNFa/IL-10 disparados por LPS (ELISA),

3.2.1.1. Reseña.

La inhibición de SIK inhibe el TNFα y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos (MdM) y en células dendríticas (MdDC) disparados por LPS (Clark *et al.* 2012; Sundberg *et al.* 2014; Ozanne *et al.* 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención para determinar su inhibición de TNFα inducido por LPS y la secreción de IL-10 activada por LPS en macrófagos derivados de monocitos.

3.2.1.2. Protocolos.

Las PBMC (células mononucleares de sangre periférica, conforme a sus siglas en inglés) se aíslan de muestras de sangre humana (capa leucocítica). La capa leucocítica se transfiere asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml, y se diluye a 1/2 en PBS (solución salina amortiguada con fosfato, conforme a sus siglas en inglés). Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, sobre los cuales se agregan cuidadosamente 25

ml de la capa leucocítica, los tubos se centrifugan durante 35 minutos a 400 g en una centrífuga de temperatura controlada, sin freno, a 25°C. Las PBMC se aspiran desde la capa de interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se resuspenden en medio completo RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, P/S al 1%, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

Las PBMC se centrifugan a 300 xg durante 10 min y se resuspenden a una densidad de 1.0 * 10^7 células/80 µl de amortiguador Miltenyi (PBS, pH 7.4, FBS al 1%, EDTA 2 mM).

3.2.1.2.1 Etiquetado positivo de monocitos CD14+.

A partir de este punto del protocolo, todas las etapas se realizan en hielo. Se añaden 20 µl de pelotillas CD14+ por 1.0 x* 10^7 células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 minutos en la heladera a 4°C. El volumen de la suspensión celular se ajusta al volumen total de 100 ml usando un amortiguador Miltenyi, se mezcla suavemente y luego se centrifuga durante 10 minutos a 300 × g. El sobrenadante se desecha, y el granulado celular se resuspende en 12 ml de amortiguador Miltenyi.

3.2.1.2.2 Clasificación celular magnética.

Se colocan cuatro columnas LS en el Separador MACS (imán) de Miltenyi Biotec, y se humedecen previamente enjuagando con 3 ml de amortiguador MACS por columna. Se

agregan tres ml de suspensión celular a la columna (máx. 1 * 10^8 de células etiquetadas/columna), y las columnas se lavan posteriormente 3 veces con 3 ml de amortiguador Miltenyi.

Las columnas se retiran de los imanes, y se agregan 5 ml de amortiguador Miltenyi a la columna para expulsar la fracción de CD14+ presionando el émbolo dentro de la columna. Las fracciones enjuagadas se recogen en un nuevo tubo Falcon de 50 ml, y el volumen se ajusta a 30 ml usando un amortiguador Miltenyi; las células se centrifugan durante 10 minutos a 300 × g. El granulado celular obtenido se resuspende en 10 ml de RPMI sin FBS, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100,000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos para la diferenciación a MdM en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, P/S al 1% y 100 ng/ml de rhM-CSF (factor estimulantes de colonia de macrófagos recombinante, conforme a sus siglas en inglés). El día 5, el medio se refresca con 100 µl de medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, P/S al 1% y 100 ng/ml de rhM-CSF.

En el día 10, los MdM se activan, y se agrega el compuesto.

Una placa de dilución de compuesto se prepara en DMSO al 100% mediante la dilución de 3 veces en una solución madre 10 mM. Se prepara una placa de dilución intermedia (concentración final 10x) diluyendo la placa de dilución del

compuesto 50 veces en medio RPMI.

El medio se elimina cuidadosamente de las placas celulares usando una pipeta multicanal, y se reemplaza por 80 µl de medio fresco. Se agregan 10 µl del compuesto de concentración final 10x a las células, y se incuban durante 1 hora a 37°C antes de la adición del disparador. Las condiciones sin activación/condiciones de activación se salpican con concentraciones de DMSO finales iguales de DMSO al 0.2%. Se agregaron 10 µl de 10 x LPS (conc. final 200 ng/ml) solución a todos los pocillos, excepto los 'pocillos sin disparador', donde se agregan 10 µl de medio. El sobrenadante se recoge después de 2 h (determinación de IL-10) y después de 20 h (determinación de TNFα) de la activación de LPS.

3.2.1.2.3. ELISA de TNFα.

Se reviste una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos con 40 µl de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, Nro. de catálogo 551220), de modo de alcanzar una concentración final de 1 µg/ml en 1 x PBS, y se almacena durante la noche a 4°C.

La placa se lava luego una vez con PBST (PBS + Tween20 al 0.05%), y una vez, con PBS, seguido de la adición de 100 µl de amortiguador de bloqueo (1% de albúmina de suero bovino (BSA, conforme a sus siglas en inglés) – 5% de sacarosa), y las placas se sellan y se incuban durante por lo menos 4 horas a temperatura ambiente. Después de lavar la placa una vez con

PBST y una vez con PBS, se agregan 40 µl de estándar o muestra (la curva típica de TNFα se prepara usando una dilución en serie de 1/2 a partir de 16,000 pg/ml; las diluciones se realizan en amortiguador de dilución (PBS + 1 % BSA)). Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final de 0.25 µg/ml diluido en amortiguador de dilución), y las placas se incuban durante por lo menos 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl de conjugado Strep-HRP (estreptavidina-peroxidasa de rábano picante) (0.5 µg/ml de concentración final diluido en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a temperatura ambiente durante por lo menos 45 minutos, pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS. Posteriormente, se agregan 50 µl de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante), que se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente protegidos de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el instrumento Envision 2104.

3.2.1.2.1. ELISA IL-10.

Se reviste una placa de 96 pocillos Immulon 2HB (Thermo Electron Co., Cat. 3455) con 40 µl de anticuerpo de captura (concentración final de 2 µg/ml diluido en amortiguador Tris (Tris 50 mM; NaCl 150 mM; pH 9) (ajustado con HCl)) y se

almacena durante la noche a 4°C. Al día siguiente, la placa se lava tres veces con PBST, y posteriormente se agregan 200 µl de amortiguador de bloqueo (BSA al 1% + sacarosa al 5% en PBS-T). Después de una incubación de 30 min a 37°C, la placa se lava tres veces con PBST, y se agregan 100 µl de estándar o muestra (las muestras de la curva típica de IL-10 se preparan usando una dilución de 1/2 en serie a partir de 1000 pg/ml; las diluciones se hacen en amortiguador de dilución: PBS + BSA al 1%). Después de 1 hora de incubación a 37°C, las placas se lavan tres veces con PBST, después de lo cual se agregan 100 µl del anticuerpo de detección (BD Pharmingen, Cat # 554499) (concentración final de 0.25 µg/ml diluido en amortiguador Tris), y las placas se incuban durante por lo menos 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan tres veces con PBST, después de lo cual se agregan 100 µl de conjugado Strep-HRP (concentración final de 0.5 µg/ml diluido en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a 37°C durante 30 min. Las placas se lavan tres veces con PBST. Se prepara una solución de sustrato, para un volumen total de 20 ml, 18 ml de H_2O; 2 ml de amortiguador acetato de citrato; 200 µl de mezcla TMB (tetrametil bencidina (TMB) 101 mg, DMSO 10 ml almacenados a 4°C); se mezclan 2.5 µl de H_2O_2 al 30%. Se añaden 100 µl de solución de sustrato a cada pocillo, y se incuban hasta que se desarrolla un color azul brillante. La reacción se detiene agregando 50 µl de H_2SO_4 1 M, después de lo

cual se mide la absorbancia a 450 nm en el instrumento SpectraMax i3, Molecular Devices.

3.2.1.3. Análisis de datos y resultados.

3.2.1.3.1. Cálculo de inhibición de TNFα.

Para medir la inhibición de TNFα inducida por LPS, se calculan los valores de inhibición porcentual (PIN) para todas las concentraciones evaluadas, en comparación con los controles. Las muestras no estimuladas (sin disparador/vehículo (0.2% DMSO)) se usan como control negativo (inhibición del 100%). Como control positivo (0% de inhibición), se usan las muestras estimuladas (disparador/vehículo).

$$PIN = \frac{(\text{RLUp} - \text{RLUcompuesto de ensayo})}{\text{RLUp} - \text{RLUn}} \times 100$$

donde RLU = Unidades de luz quimioluminiscentes relativas (fondo sustraído), y los subíndices p y n se refirenal promedio de controles positivos y negativos, respectivamente.

Los valores PIN se trazan en términos de concentración–respuesta, y los valores EC_{50} se derivan usando el soporte lógico GraphPad Prism Software, aplicando el ajuste de curva de regresión no lineal de 4 parámetros (sigmoide). Debido a que no se obtiene meseta de fondo clara, el fondo de la curva se restringe de modo de ser igual a 0.

3.2.1.3.2. Cálculo de inducción de IL-10.

IL-10 es inducida por la inhibición de SIK. A fin de cuantificar estas inducciones, se calculan los cambios en veces (FC, conforme a sus siglas en inglés) en comparación con 'LPS solamente', para cada concentración evaluada, y se calcula el FC máximo (IL-10FCmax):

$$\text{IL} - 10\ \text{FCmax} = \frac{\max \text{ABScompuesto de ensayo}}{\text{ABSdisparador}}$$

donde ABS = Absorbancia medida a 450 nm.

La mediana de FC máximo para compuestos de ensayo a través de dos o más ensayos se informa (IL-10FCmax mediana).

3.2.1.3.3. Resultados y resultado final.

Los datos obtenidos al someter compuestos ilustrativos de la invención se describen en la tabla a continuación.

Tabla VII. MdM inhibición de TNFα e inducción de IL-10 de compuestos ilustrativos de la invención.

*	> 5000 nM	+	≤ 1.5
**	> 1000 – 5000 nM	++	> 1.5 – 4.5
***	> 100 – 1000 nM	+++	> 4.5
****	0.1 – 100 nM	NA	no medido

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
6	***	++
8	****	NA
9	***	NA
10	****	++
13	****	++
14	***	++
16	****	NA
17	****	++
18	***	++
21	****	NA
23	***	++
33	****	NA
35	***	NA
37	***	++
39	***	++
40	***	++
41	**	++
44	***	+
45	***	+
48	****	NA
50	***	NA
54	***	++
55	***	NA
58	**	NA
67	**	NA
78	***	NA
79	***	NA
81	***	++
83	***	++
84	***	NA
86	***	++
88	***	++

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
104	**	+
107	***	+
110	***	NA
111	***	++
117	***	++
118	***	++
122	***	++
123	***	++
124	***	++
125	***	++
126	***	+
127	***	++
128	***	++
138	**	NA
139	***	NA
147	***	NA
150	***	++
156	***	++
158	****	NA
160	***	NA
165	***	++
166	***	++
167	*	+
168	***	NA
172	**	NA
189	***	NA
190	***	++
191	***	++
193	***	NA
206	***	++
209	**	NA
217	***	NA

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
218	***	++
219	**	++
220	***	++
224	***	NA
225	***	++
227	*	++
230	***	NA
233	***	++
234	***	++
242	***	NA
244	***	NA
245	***	NA
248	***	NA
252	***	++
257	***	++
259	***	NA
273	***	NA
274	***	NA
275	***	NA
276	***	NA
278	**	++
286	**	++
305	***	NA
321	****	++
324	***	NA
325	****	NA
328	****	++
330	****	++
331	***	NA
363	****	NA
384	****	++
386	***	NA
387	****	NA

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
390	****	NA

3.2.2. Ensayo de monocitos: TNFa/IL-10 disparado por LPS (ELISA).

3.2.2.1. Reseña.

La inhibición de SIK inhibe el TNFα y aumenta la liberación de IL-10 en macrófagos derivados de monocitos disparados por LPS (MdM) y células dendríticas (MdDC) (Clark *et al.* 2012; Sundberg *et al.* 2014; Ozanne *et al.* 2015). Este ensayo evalúa compuestos ilustrativos de la invención para establecer su inhibición de TNFα inducida por LPS y la secreción de IL-10 inducida por LPS en monocitos.

3.2.2.2. Protocolos.

Las PBMC se aíslan a partir de muestras de sangre humana (capa leucocítica). La capa leucocítica se transfiere asépticamente a un tubo Falcon de 50 ml y se diluye a 1/2 en PBS. Los tubos Falcon se llenan con 20 ml de Lymphoprep™, sobre los cuales se agregan cuidadosamente 25 ml de la capa leucocítica, los tubos se centrifugan durante 35 minutos a 400 g en una centrífuga de temperatura controlada, sin freno, a 25°C. Las PBMC se aspiran desde la capa de interfaz blanca entre la muestra y Lymphoprep™. Las PBMC se lavan cinco veces en PBS. Las células se resuspenden en medio completo RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, P/S al 1%, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i).

Las PBMC se centrifugan a 300 xg durante 10 min y se

resuspenden a una densidad de 1.0 * 10^7 células/80 µl de amortiguador Miltenyi (PBS, pH 7.4, FBS al 1%, EDTA 2 mM).

3.2.2.2.1. Etiquetado positivo de monocitos CD14+.

A partir de este punto del protocolo, todas las etapas se realizan en hielo. Se añaden 20 µl de pelotillas de CD14+ por 1.0 * 10^7 células, el tubo se mezcla y se incuba durante 15 minutos en la heladera a 4°C. El volumen de la suspensión celular se ajusta al volumen total de 100 ml usando un amortiguador Miltenyi, se mezcla suavemente y luego se centrifuga durante 10 minutos a 300 × g. El sobrenadante se desecha, y la pelotilla celular se resuspende en 12 ml de amortiguador Miltenyi.

3.2.2.2.2. Clasificación celular magnética.

Se colocan cuatro columnas LS en el Separador de MACS (imán) de Miltenyi Biotec, y se humedecen previamente enjuagando con 3 ml de amortiguador MACS por columna. Se agregan tres ml de suspensión celular a la columna (máx. 1 * 10^8 de células etiquetadas/columna), y las columnas se lavan posteriormente 3 veces con 3 ml de amortiguador Miltenyi.

Las columnas se retiran de los imanes, y se agregan 5 ml de amortiguador Miltenyi a la columna para expulsar la fracción de CD14+ presionando el émbolo en el interior de la columna. Las fracciones enjuagadas se recogen en un nuevo tubo Falcon de 50 ml, y el volumen se ajusta a 30 ml usando un

amortiguador Miltenyi; las células se centrifugan durante 10 minutos a 300 × g. El granulado celular obtenido se resuspende en 10 ml de RPMI sin FBS, y la densidad celular se determina usando un analizador hematológico (Sysmex XS-500i). Se siembran 100,000 células en 80 µl por pocillo de una placa de 96 pocillos en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, P/S al 1%.

Una placa de dilución de compuesto se prepara en DMSO al 100% mediante una dilución triple de una solución madre 10 mM. Se prepara una placa de dilución intermedia (concentración final 10x) diluyendo la placa de dilución de compuesto 50 veces en medio RPMI.

Se añaden 10 µL del compuesto de concentración final 10x a las células, y se incuban durante 1 h a 37°C antes de la adición del disparador. Las condiciones sin disparador / condiciones con disparador se salpican con concentraciones de DMSO finales iguales de DMSO del 0.2%. Se agregaron 10 µl de 10 x LPS (conc. final 200 ng/ml) de solución a todos los pocillos, excepto los 'pocillos sin disparador', donde se agregan 10 µl de medio. El sobrenadante se recolecta después de 4 h de activación de LPS.

3.2.2.2.3 ELISA de TNFα.

Se reviste una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos con 40 µl de anticuerpo de captura (BD Pharmingen, Nro. de catálogo 551220) de modo de alcanzar una concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS, y se almacena durante la noche a

4°C.

La placa se lava luego una vez con PBST (PBS + Tween20 al 0.05%), y una vez, con PBS, seguido de la adición de 100 µl de amortiguador de bloqueo (1% de albúmina de suero bovino (BSA) – 5% de sacarosa), y las placas se sellan y se incuban durante por lo menos 4 horas a temperatura ambiente. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se agregan 100 µl de amortiguador de bloqueo (BSA al 1% – Sacarosa al 5%), y las placas se sellan y se incuban durante por lo menos 4 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final de 0.25 µg/ml diluido en amortiguador de dilución), y las placas se incuban durante por lo menos 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl de conjugado Strep–HRP (0.5 µg/ml de concentración final diluido en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a temperatura ambiente durante por lo menos 45 minutos, pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS. Posteriormente, se agregan 50 µl de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante), y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente protegidos de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el instrumento Envision 2104.

3.2.2.2.4. ELISA IL-10.

Una placa Lumitrac 600 Greiner de 384 pocillos se reviste con 40 µl de anticuerpo de captura (concentración final de 1 µg/ml en 1x PBS) y se almacena durante la noche a 4°C. Al día siguiente, la placa se lava tres veces con PBST (PBS + Tween20 al 0.05%) y una vez con PBS seguido de la adición de 100 µl de amortiguador de bloqueo (BSA al 1% – sacarosa al 5%), y las placas se sellan y se incuban durante por lo menos 4 h a TA. Después de lavar la placa una vez con PBST y una vez con PBS, se agregan 40 µl de estándar o muestra (la curva típica de IL-10 se prepara usando una dilución de 1/2 en serie a partir de 2000 pg/ml; las diluciones se hacen en amortiguador de dilución (PBS + 1% BSA)). Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl del anticuerpo de detección (concentración final 0,143 µg/ml diluido en amortiguador de dilución), y las placas se incuban durante por lo menos 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavan dos veces con PBST y una vez con PBS, después de lo cual se agregan 35 µl de conjugado Strep-HRP (0.5 µg/ml de concentración final diluido en amortiguador de dilución). Las placas se incuban en la oscuridad, a temperatura ambiente durante por lo menos 45 minutos, pero no más de 1 hora. Las placas se lavan dos veces con PBST, y una vez con PBS. Posteriormente, se agregan 50 µl de sustrato de luminol a cada pocillo (preparado de

acuerdo con las instrucciones del fabricante) y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente protegidos de la luz. La quimioluminiscencia se mide en el instrumento Envision 2104.

3.2.2.3. Análisis de datos y resultados.

3.2.2.3.1. Cálculo de la inhibición de TNFα.

$$PIN = \frac{(\text{RLUp} - \text{RLUcompuesto de ensayo})}{\text{RLUp} - \text{RLUn}} \times 100$$

donde RLU = Unidades de luz quimioluminiscente relativa (fondo sustraído), y los subíndices p y n se refieren al promedio de controles positivos y negativos, respectivamente.

Los valores PIN se trazan en términos de concentración-respuesta, y los valores EC_{50} se derivan usando el soporte lógico GraphPad Prism Software, aplicando el ajuste de curva de regresión no lineal de 4 parámetros (sigmoide). Cuando no se obtiene meseta de fondo clara, el fondo de la curva se restringe de modo de ser igual a 0.

3.2.2.3.2. Cálculo de inducción de IL-10.

IL-10 inducida por LPS aumenta con la inhibición de SIK. A fin de cuantificar estos incrementos, se calculan los cambios en veces (FC) en comparación con 'LPS solamente', para cada concentración evaluada, y se calcula el FC máximo (IL-10

FCmax):

$$\text{IL-10 FCmax} = max\frac{(\text{RLUcompuesto de ensayo})}{\text{RLU disparador}}$$

La mediana FC máximo para los compuestos de ensayo a través de dos o más ejecuciones se informa (IL-10FCmax mediana).

3.2.2.3.3 Resultados y resultado final.

Los datos obtenidos cuando se someten compuestos ilustrativos de la invención se describen en la tabla a continuación.

Tabla VIII. Inhibición de TNFα e inducción de IL-10 de monocitos, de compuestos ilustrativos de la invención.

*	>5000 nM	+	≤ 1.5
**	>1000 – 5000 nM	++	>1.5 – 4.5
***	>100 – 1000 nM	+++	>4.5
****	0.1 – 100 nM	NA	no medido

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
6	***	+++
9	****	+++
86	***	+++
88	***	+++
193	****	+++
209	***	+
218	***	+++
219	***	+++
220	***	+++
225	***	+++
227	**	++
233	***	+++
234	***	+++
242	***	++
244	***	+++
245	NA	+++
248	***	+++
252	***	+++
257	***	+++
259	***	+++
268	***	+++
270	**	++
271	***	++
272	****	+++
273	***	++
274	***	++
275	***	+++
276	***	++
277	****	+++
278	***	++
279	****	+++
280	****	++
281	****	+++

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
283	***	+++
284	****	++
285	***	+++
286	***	++
287	****	++
288	****	+++
290	****	+++
291	****	+++
292	****	+++
293	****	+++
298	***	+++
299	****	+++
300	****	+++
301	****	+++
302	****	+++
303	****	+++
305	****	+++
315	***	++
316	****	+++
319	***	++
321	****	+++
322	****	++
323	****	+++
324	***	++
325	****	++
327	***	+++
328	***	+++
329	****	+++
330	***	+++
331	****	+++
334	***	++
335	***	+++
337	****	+++

Comp. #	TNFα EC_{50} (nM)	IL-10 FCmax mediana
338	****	++
344	****	++
345	****	+++
348	****	++
349	***	+++
354	***	+++
356	***	+++
358	***	+++
360	****	++
361	****	++
362	***	++
363	****	+++
366	**	++
370	***	++
371	***	++
374	***	+++
375	***	+++
377	****	++
378	****	++
379	***	++
380	****	++
381	****	++
382	****	++
383	***	++
384	****	++
385	****	+++
386	***	+++
387	****	+++
388	***	+++
390	****	+++
394	****	++

Ejemplo 4. ***Ensayos in vivo.***

4.1. Enfermedad inflamatoria intestinal.

4.1.1. Modelo DSS (ratones).

El modelo de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) inducida por DSS crónico del ratón es un modelo de enfermedad bien validado para la enfermedad inflamatoria intestinal (Wirtz *et al.* 2007; Sina *et al.* 2009).

A fin de inducir una colitis crónica, los ratones hembra BALB/c se alimentan con agua potable que contiene 4% de sulfato sódico de dextrano (DSS) durante 4 días, seguido de 3 días de agua potable regular. Este ciclo se repite hasta el sacrificio el día 12 o 18. Los animales se dividen en varios grupos:

a. agua intacta; vehículo solo, n = 10),

b. enfermos (DSS; vehículo solo, n = 10)

c. sulfazalazina usada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día, *p. o.*, n = 10) y

d. el compuesto ensayado (DSS; por ejemplo, 1, 3, 10, 30 mg/kg/día, *p. o.*, n = 10).

Los parámetros clínicos se miden cada dos días. El índice de actividad de la enfermedad (DAI, conforme a sus siglas en inglés) es una medida compuesta que combina las puntuaciones individuales para pérdida de peso, consistencia de las heces y presencia de sangre en las heces. Los ratones se sacrifican de acuerdo con el protocolo introducido por Sina

et al. (2009). En el momento del sacrificio, el colon completo se retira y se enjuaga con PBS estéril. Los segmentos del colon distal se diseccionan para el análisis histológico, la expresión génica y la medición del nivel de proteína.

4.2. Modelo de CIA.

4.2.1. Materiales.

El coadyuvante de Freund completo (CFA, conforme a sus siglas en inglés) y el coadyuvante de Freund incompleto (IFA, conforme a sus siglas en inglés) se adquirieron en Difco. El colágeno bovino tipo II (CII), lipopolisacárido (LPS) y Enbrel se obtuvieron de Chondrex (L'Isle d'Abeau, Francia); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, Francia), Whyet (jeringa inyectable de 25 mg, Francia), respectivamente. Todos los demás reactivos usados fueron de grado reactivo, y todos los solventes fueron de grado analítico.

4.2.2. Animales.

Ratones DBA1/J (machos, 7–8 semanas de edad) se obtuvieron de Charles River Laboratories (Écully, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22°C, y los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.2.3. Artritis inducida por colágeno (CIA, conforme a sus siglas en inglés).

Un día antes del experimento, se preparó una solución de CII (2 mg/ml) con ácido acético 0.05 M, y se almacenó a 4°C.

Justo antes de la inmunización, se mezclaron volúmenes iguales de coadyuvante (IFA) y CII mediante un homogeneizador en una botella de vidrio previamente enfriada en un baño de agua con hielo. En caso de no formarse una emulsión, pueden requerirse un coadyuvante adicional y una homogeneización prolongada. Se inyectaron 0.2 ml de la emulsión por vía intradérmica en la base de la cola de cada ratón el día 1, y se realizó una segunda inyección intradérmica de refuerzo (solución CII a 2 mg/ml en solución salina con CFA 0.1 ml) el día 9. Este método de inmunización fue modificado a partir de los métodos publicados (Sims et al, 2004; Jou *et al.*, 2005).

4.2.4. Diseño del estudio.

Los efectos terapéuticos de los compuestos se evaluaron en el modelo CIA de ratón. Los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos iguales, donde cada grupo contenía 10 ratones. Todos los ratones se inmunizaron el día 1 y se reforzaron el día 21. El grupo de control negativo se trató con vehículo (MC 0.5%), y el grupo de control positivo, con Enbrel® (10 mg/kg, 3 veces por semana, s. c.). Un compuesto de interés se ensayó típicamente en 3 dosis *per os* (p. o.). En el día 32, la asignación al azar entre los grupos se realizó con respecto a la puntuación clínica, y los animales se trataron terapéuticamente con respecto a su grupo hasta el día 47. El peso corporal y la puntuación clínica se registraron por lo menos dos veces por semana.

4.2.5. Evaluación clínica de la artritis.

La artritis se clasifica de acuerdo con el método de Khachigian 2006, Lin et al 2007 y Nishida *et al.* 2004). La hinchazón de cada una de las cuatro patas se clasifica con la puntuación artrítica de la siguiente manera: 0: sin síntomas; 1: leve, pero enrojecimiento definido e hinchazón de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón evidentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados; 2: enrojecimiento moderado e hinchazón de dos o más tipos de articulaciones; 3: enrojecimiento severo e hinchazón de toda la pata, incluidos los dedos; 4: extremidad con inflamación máxima con afectación de múltiples articulaciones (puntuación clínica máxima acumulada de artritis por animal) (Nishida *et al.*, 2004).

4.2.5.1. Cambio en el peso corporal (%) después del inicio de la artritis.

Clínicamente, la pérdida de peso corporal está asociada con la artritis (Argilés & López-Soriano 1998; Rall & Roubenoff 2004; Shelton *et al.* 2005; Walsmith *et al.* 2004). Por lo tanto, los cambios en el peso corporal después del inicio de la artritis se pueden usar como un criterio de valoración no específico para evaluar el efecto de los agentes terapéuticos en el modelo de ratón. El cambio en el peso corporal (%) después del inicio de la artritis se calculó de

la siguiente manera

$$\text{Ratones: } \frac{\text{Pesocorporal(semana6)} - \text{Pesocorporal(semana5)}}{\text{Peso corporal(semana5)}} \times 100\%$$

4.2.5.2. Radiología.

Se tomaron fotos de rayos X de las patas traseras de cada animal individual. Se asignó un número de identidad a ciegas aleatorio a cada una de las fotos, y la gravedad de la erosión ósea fue clasificada por dos evaluadores independientes con el sistema de puntaje radiológico de Larsen de la siguiente manera: 0 – normal, con contornos óseos intactos y espacio articular normal; 1 – leve anomalía en uno o dos de los huesos metatarsianos exteriores que muestran una ligera erosión ósea; 2 – anomalía temprana definida con tres a cinco huesos metatarsianos exteriores que muestran erosión ósea; 3 – anomalía destructiva media con todos los huesos metatarsianos exteriores, así como uno o dos de los huesos metatarsianos interiores que muestran erosiones óseas definidas; 4 – anormalidad destructiva grave con todos los huesos metatarsianos que muestran una erosión ósea definida y al menos una de las articulaciones metatarsianas internas completamente erosionada, dejando algunos contornos de articulaciones óseos parcialmente conservados; 5 – anomalía mutilante, sin contornos óseos. Este sistema de puntuación es una modificación de Salvemini *et al.*, 2001; Bush *et al.*, 2002; Sims *et al.*, 2004;

Jou *et al.*, 2005.

4.2.5.3. PK de estado estacionario.

En el día 7, se recogieron muestras de sangre en el seno retroorbital con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos temporales: predosis, 1, 3 y 6 horas. Las muestras de sangre total se centrifugaron, y las muestras de plasma resultantes se almacenaron a –20°C en espera del análisis. Las concentraciones plasmáticas de cada compuesto de prueba se determinaron mediante un método LC–MS/MS en el que el espectrómetro de masas funcionó en modo de electropulverización positivo.

4.2.6. Resultados.

Cuando se evaluó en este protocolo, se obtuvieron los siguientes datos:

Tabla IX. Puntaje clínico de CIA

Día	**32**	**33**	**35**	**36**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**46**	**47**
Vehículo enfermedad	2.7	2.9	4.1	4.3	6.4	6.2	6.5	7.0	7.0	8.1	8.0
s.e.m.	0.5	0.5	0.7	0.7	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7	0.9	1.1
valor P	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*
Enbrel (10 mg/kg 3x/w)	2.7	2.4	2.7	2.6	3.0	2.8	3.1	3.1	3.2	3.7	3.1
s.e.m.	0.52	0.56	0.73	0.70	0.68	0.59	0.77	0.74	0.74	0.84	0.7
valor P	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	****	****	****	*****	*****	*****	*****
Comp. 88 (10 mg/kg bid)	2.7	3.1	3.6	4.1	4.4	4.8	4.5	4.9	5.1	8.0	7.9
s.e.m.	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.8	0.7	0.7	0.5	0.7	0.8
valor P	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*

Día	**32**	**33**	**35**	**36**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**46**	**47**
Comp. 88 (30 mg/kg bid)	2.7	2.7	3.4	3.8	4.5	4.7	4.7	5.2	4.6	6.1	5.4
s.e.m.	0.6	0.7	0.8	0.6	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.6
valor P	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*	*ns*
Comp. 88 (60 mg/kg bid)	2.7	2.7	3.1	2.8	3.3	3.0	2.7	2.8	2.3	2.8	2.5
s.e.m.	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6
valor P	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*	*	**	***	***	***	***

ns: no significativo | valores p: *** (<0.001) – ** (<0,01) – * (<0.05) frente a grupo vehículo enfermedad usando ANOVA y prueba de Dunnett.

4.3. Modelo murino de hiperplasia epidérmica de tipo psoriásica inducida por aplicaciones tópicas de imiquimod, un agonista de TLR7/8.

4.3.1. Materiales.

La crema de imiquimod Aldara® al 5% se obtiene de MEDA.

El anticuerpo purificado antirratón IL-12/IL-23 p40 (C17.8) (Cat# 16 7123 85) se obtiene de eBioscience (Frankfurt, Alemania).

4.3.2. Animales.

Los ratones Balb/cJ (hembras, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle,Francia). Los ratones se mantienen con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2°C, y los alimentos y el agua se proporcionan a voluntad.

4.3.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio está adaptado de Van der Fits

L. *et al.* (Van der Fits *et al.*, 2009).

El primer día, los ratones son rasurados alrededor de las dos orejas bajo anestesia ligera.

Se aplican 30 mg de crema de imiquimod comercialmente disponible (crema Aldara® al 5%) en las superficies internas y externas de cada oreja durante 4 días consecutivos, correspondientes a una dosis diaria de 1.5 mg del compuesto activo. Los animales de control recibieron la misma cantidad de vaselina.

Desde el día 1 hasta el día 5, los ratones se dosifican con compuesto de ensayo, 10 o 30 mg/kg, p. o., b.i.d., en metilcelulosa al 0.5%, antes de la aplicación de imiquimod (en el día 5, los ratones se dosifican una sola vez, 2 h antes de la eutanasia).

En un grupo de referencia positivo, los animales reciben dos inyecciones intraperitoneales de anticuerpo antirratón IL-12/IL-23 p40, 10 mg/kg, los días 1 y 3 días antes del día 1.

4.3.4. Evaluación de la enfermedad.

El grosor de ambas orejas se mide diariamente con un calibre de grosor (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547 321). El peso corporal se evalúa al inicio del experimento y en el sacrificio. En el día 5, 2 h después de la última dosificación, se sacrificaron los ratones. Se cortan los pabellones auriculares de las orejas, excluyendo el cartílago. Los pabellones auriculares se pesan y luego se sumergen en un vial

que contiene 1 ml de solución RNAlater® para evaluar la expresión génica.

Los resultados se expresan como media ± SEM, y se realiza un análisis estadístico usando ANOVA (análisis de la variancia, conforme a sus siglas en inglés) unilateral, seguido por la prueba *post hoc* de Dunnett frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.3.5. Análisis de la expresión génica.

Las orejas se retiran de la solución de RNAlater® y se colocan en Trizol® después de la interrupción con cuentas de cerámica de 1.4 mm en un dispositivo Precellys®. El ARN total se purifica luego usando el equipo de ARN NucleoSpin®. Se prepara el ADNc, y la PCR cuantitativa se realiza con cebadores específicos de genes de Qiagen usando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen se calculan en relación con el nivel de expresión del gen *housekeeping* de la ciclofilina A. Los datos se expresan como media ± SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística usada es el análisis de la variancia ANOVA con la prueba *post-hoc* de Dunnett frente al grupo de vehículo imiquimod.

4.4. Modelo murino de hiperplasia epidérmica de tipo psoriásica inducida por inyecciones intradérmicas de IL 23.

4.4.1. Materiales.

La IL-23 recombinante de ratón, libre de portador

(Cat. Nro. 14-8231), es proporcionada por e-Bioscience (Frankfurt, Alemania).

4.4.2. Animales.

Los ratones Balb/c (hembras, 18-20 g de peso corporal) se obtuvieron de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22°C, y los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.4.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio fue adaptado de Rizzo HL. *et al.* (Rizzo *et al.*, 2011).

En el primer día (D1), los ratones se rasuraron alrededor de las dos orejas. Durante 4 días consecutivos (D1 a D4), los ratones recibieron una dosis intradérmica diaria de IL-23 recombinante de ratón (1 µg/20 µl en PBS/BSA al 0.1%) en el pabellón auricular derecho, y 20 µl de PBS/0.1% BSA en el pabellón auricular izquierdo, bajo anestesia.

De D1 a D5, a los ratones se los dosificó con compuesto de ensayo o con vehículo, 1 h antes de la inyección de IL-23.

4.4.4. Evaluación de la enfermedad.

El grosor de ambas orejas se midió diariamente con un calibre automático. El peso corporal se evaluó al inicio y en el sacrificio. En el quinto día, 2 h después de la última dosificación, los ratones se sacrificaron. Se cortaron los

pabellones auriculares, excluyendo el cartílago. Los pabellones auriculares fueron colocados en un vial que contenía 1 ml de solución RNAlater®.

En D4, también se recogieron muestras de sangre del seno retroorbital para el perfil de PK justo antes de la dosificación (T0) y 1 h, 3 h, 6 h después de la dosificación.

Había 8 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realizó usando ANOVA unilateral, seguido de la prueba *post-hoc* de Dunnett frente a los grupos de vehículo IL-23.

4.4.5. Análisis de la expresión génica.

Las mitades de orejas se retiraron de la solución RNAlater® y se colocaron en Trizol® después de la interrupción con cuentas de cerámica de 1.4 mm en un dispositivo Precellys®. El ARN total se purificó luego usando el equipo de ARN NucleoSpin®. Se preparó el ADNc, y la PCR cuantitativa se realizó con cebadores específicos de genes de Qiagen usando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen se calcularon en relación con el nivel de expresión del gen *housekeeping* de la ciclofilina A. Los datos se expresan como media ± SEM de la cantidad relativa. La prueba estadística usada fue el análisis de la variancia ANOVA con la prueba *post-hoc* de Dunnett frente al grupo de vehículo IL-23.

4.4.6. Resultados.

Cuando se sometió a este protocolo, Comp. 88 dosificado a 10 mg/kg p.o. b.i.d. mostró una disminución estadísticamente significativa del espesor de la oreja, en comparación con el grupo de vehículo IL-23.

4.5. Modelo murino de lupus eritematoso sistémico inducido por aplicaciones epicutáneas de imiquimod.

4.5.1. Materiales.

La crema de imiquimod Aldara® al 5% se obtiene de MEDA.

Los equipos ELISA de anticuerpos anti-ADN bicatenario de ratón se obtienen de Alpha Diagnostic International (nro. de cat. 5120). Los equipos ELISA de albúmina urinaria de ratón se obtienen de Abcam (nro. de catálogo ab108792). Los equipos de ensayo de creatinina en orina se obtienen de Abnova (nro. de cat. KA4344).

4.5.2. Animales.

Los ratones BALB/cJ (hembra, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2°C, y los alimentos y el agua se proporcionan a voluntad.

4.5.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio está adaptado de Yokogawa M. *et al.* (Yokogawa *et al.*, 2014).

En el primer día (D1), los ratones son rasurados alrededor de las orejas derechas.

Los ratones reciben una aplicación epicutánea de 1,25 mg de imiquimod 3 veces por semana en el pabellón auricular derecho durante 12 semanas consecutivas (D1 a D86). El grupo de control recibe la misma cantidad de vaselina.

Desde D1 hasta D86, los ratones se dosifican con compuesto de prueba (30 mg/kg, p.o., q.d en metilcelulosa al 0.5%), o con vehículo (10 ml/kg).

4.5.4. Evaluación de la enfermedad.

El grosor de las orejas se mide una vez por semana con un calibre automático (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547 321).

El peso corporal se evalúa al inicio y una vez por semana hasta el sacrificio. En la necropsia, también se mide el peso del bazo. Los ratones se sacrifican 2 h después de la última dosificación.

En diferentes puntos de tiempo (por ejemplo, en los días D28, D56 y D84), los ratones se colocan individualmente en una jaula metabólica para realizar un análisis de orina y evaluar la proteinuria (relación de albúmina a creatinina).

Los sueros se recogen en diferentes puntos de tiempo (por ejemplo, en D28, D56 y D86) para evaluar los niveles de IgG anti-ADN bicatenario.

En D13, también se recogen muestras de sangre del

seno retroorbital para el perfil de PK justo antes de la dosificación (T0) y 1 h, 3 h y 6 h después de la dosificación.

Hay 8–19 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unilateral seguido de la prueba *post-hoc* de Dunnett frente a los grupos de vehículo de imiquimod.

4.5.5. Cuantificación de los niveles de compuestos en plasma.

Las concentraciones plasmáticas de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método de LC–MS/MS en el que el espectrómetro de masas funciona en modo de electropulverización positivo o negativo.

4.5.5.1. Histopatología.

En cada glomérulo, 4 lecturas diferentes que incluyen mesangioproliferación, proliferación endocapilar, expansión de la matriz mesangial y esclerosis segmentaria se clasifican en una escala de 0 a 2 y luego se suman. Para cada riñón, se puntúan aproximadamente 50 glomérulos, y luego se promedian para proporcionar un puntaje o puntuación de lesión glomerular (Yokogawa *et al.*, 2014). Los datos se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realiza mediante la prueba de Kruskal–Wallis seguida de la prueba *post-hoc* de Dunn frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.5.5.2. Cuantificaciones celulares.

Para cada tipo de célula, el análisis

inmunohistoquímico se realiza usando el análisis de imágenes (soporte lógico CaloPix, TRIBVN Healthcare) en la sección de tejido entero con un aumento de x20. Los datos se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unilateral seguido de la prueba *post-hoc* de Dunnett frente al grupo de vehículo de imiquimod.

4.5.5.3. Análisis de la expresión génica.

En el sacrificio, la segunda parte de los riñones izquierdos se coloca en tubos que contienen cuentas de cerámica de 1.4 mm, y se rompen en un 1% de amortiguador de lisis DTT RLT (Qiagen, nro. de catálogo 79216) con un homogeneizador Bertin Instruments Precellys®. El ARN total se purifica luego con un instrumento QIAcube usando un equipo RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, nro. de cat. 74171). Se prepara el ADNc, y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen usando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = CD3, CD68, CD20, OAS1, Mx1, IFIT1, CXCL11 y Usp18) se calculan en relación con los niveles de expresión del gen *housekeeping* de ciclofilina, GAPDH y *β*-actina.

En el sacrificio, un tercio del bazo se coloca en tubos que contienen cuentas de cerámica de 1.4 mm, y se rompe en Trizol® con un homogeneizador Bertin Instruments Precellys®. El ARN total se extrae mediante un proceso de fenol/cloroformo

y luego se purifica con un instrumento QIAcube usando un equipo RNeasy® 96 QIAcube® HT (Qiagen, nro. de cat. 74171). Se prepara ADNc, y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen usando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés se calculan en relación con los niveles de expresión de genes *housekeeping* de ciclofilina, GAPDH y β-actina.

4.6. Modelo murino de artritis psoriásica inducida por la sobreexpresión de IL-23.

4.6.1. Materiales.

El vector de expresión episomal mejorada de IL-23 de ratón (EEV) se obtiene de System Biosciences (cat nro. EEV651A-1). Los equipos de ELISA de IL-23 de ratón Quantikine se obtienen de R&D Systems (cat nro. M2300). ProSense® 680 y OsteoSense® 750EX se obtienen de PerkinElmer (cat nro. NEV10003 y NEV10053EX). RNA*later*® se obtiene de Ambion (cat nro. AM7021). Imalgene® 1000 (Merial) y Rompun® 2% (Bayer) se obtienen de Centravet (cat nro. IMA004-6827812 y ROM001-6835444).

4.6.2. Animales.

Los ratones B10.RIII (macho, 8 semanas de edad) se obtienen de Charles River (Écully, Francia). Los ratones se mantienen con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2°C, y los alimentos y el agua se

proporcionan a voluntad.

4.6.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio está adaptado de Sherlock J. P. *et al.* (Sherlock *et al.*, 2012).

En el primer día (D1), los ratones se someten a una inyección hidrodinámica de solución de cloruro sódico compuesta o IL-23 EEV en solución de cloruro sódico compuesta, en la vena de la cola.

A partir de D5, dos veces por semana, se puntúa a los ratones para los síntomas clínicos hasta el final del experimento.

En D5, la sangre se recoge por punción en la vena submandibular para evaluar la concentración sérica de IL-23.

En D9, los ratones de todos los grupos reciben la sonda ProSense® 680 (0.8 nmol/10 g, i. p.). En D10, los ratones se anestesian. La infiltración de granulocitos se mide luego usando imágenes moleculares *in vivo* (sistema de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme).

En D11, la aleatorización se realiza de acuerdo con ProSense® 680 de imagen molecular y puntuación.

A partir de D12, los ratones se dosifican con compuesto de ensayo o con vehículo.

En D19, se toma una muestra de sangre en el momento T0, T1h, T3h y T6h después de la última dosificación. El plasma se separa y se mantiene a 20°C hasta el bioanálisis.

En D36, los ratones de todos los grupos se sacrifican 2 h después de la última administración del compuesto.

La sangre total se recoge en un tubo de sangre sérica y se mezcla mediante una inversión suave de 8 a 10 veces. Después de la coagulación, las muestras de sangre se centrifugan 10 min a 1800 × g. Después de la centrifugación, el suero se almacena a −80°C.

4.6.4. Evaluación de la enfermedad.

El peso corporal se evalúa al inicio del estudio, luego, dos veces por semana y en el sacrificio.

Dos veces por semana, se puntúan los signos clínicos de inflamación: 0, para la pata normal; 1, si hay hinchazón de un dedo; 2, si la hinchazón es de dos o más dedos; 3, en caso de hinchazón de toda la pata. Las puntuaciones de todos los miembros se suman para producir una puntuación global.

En D32, los ratones de todos los grupos reciben la sonda ProSense® 680 (0.8 nmol/10 g, i. p.) y la sonda OsteoSense® 750EX (0.8 nmol/10 g, i. p.). En D33, los ratones se anestesian, y la infiltración de granulocitos y la remodelación ósea se miden usando imágenes moleculares *in vivo* (sistema de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme).

Hay 10 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unilateral seguido de una prueba *post-hoc* de Dunnett frente a un grupo de vehículo enfermo para la puntuación y el

análisis de imágenes, y frente a un grupo de vehículo simulado, para el peso corporal.

4.7. Modelo de artritis inducida por anticuerpos de colágeno murino (CAIA, conforme a sus siglas en inglés).

4.7.1. Materiales

El cóctel de anticuerpos ArthritoMab™ para inducir la artritis y el lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia Coli* serotipo O55:B5 se adquirieron en MD Biosciences (Oakdale, MN, EE. UU., Cat. Nro. CIA-MAB-50); PBS 1X (GIBCO, Cat. Nro. 140190-086) se obtuvo de ThermoFisher Scientific, y Enbrel® (etanercept) se adquirió de Chondrex (L'Isle d'Abeau, Francia, Cat. Nro. 3771910).

4.7.2. Animales

Se obtuvieron ratones hembra BALBc de cinco a siete semanas de edad de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22°C, los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.7.3. Diseño del estudio

Los efectos terapéuticos de los compuestos de la invención se evaluaron en el modelo CAIA de ratón (MD Biosciences 2008; Nandakumar *et al.* 2003). En el día 1 (D1), los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos iguales que contenían 10 ratones. Todos los ratones, incluido el vehículo, excepto el grupo no tratado, se inmunizaron con el cóctel

ArthritoMab™ (100 mg/kg, i. v., 200 µl/ratón), y se inició el tratamiento con compuesto o vehículo. El peso corporal y la puntuación clínica de cada ratón se evaluaron todos los días, excepto el fin de semana, hasta el final del estudio. En D4, todos los ratones, excepto el grupo no tratado, recibieron un desafío de LPS (2.5 mg/kg, i. p.). En D11, todos los ratones se sacrificaron, y se tomaron muestras de sangre en un tubo de suero. Después de la centrifugación, se recogió el suero y se congeló a −80°C en espera del análisis (por ejemplo, niveles de citocinas, expresión génica, niveles de compuestos). Para las lecturas de histología, las patas traseras derecha e izquierda se recolectaron individualmente en viales (25 ml como mínimo) llenos de formaldehído tamponado al 4% durante un mínimo de 24 horas hasta un máximo de 4 días a temperatura ambiente.

4.7.4. Evaluación clínica de la artritis

La artritis se calificó de acuerdo con el método de Khachigian 2006; Lin et al 2007 y Nishida *et al.* 2004 (Khachigian 2006; Lin *et al.* 2007; Nishida *et al.* 2004). La hinchazón de cada una de las cuatro patas se clasificó con la puntuación artrítica de la siguiente manera:

Puntuación	**Definición**
0	sin síntomas
1	enrojecimiento leve, pero definido, e hinchazón de un tipo de articulación, como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón evidentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados

Puntuación	Definición
2	moderado enrojecimiento e hinchazón de dos o más tipos de articulaciones
3	severo enrojecimiento e hinchazón de la pata entera, incluso los dedos
4	extremidad máximamente inflamada con compromiso de múltiples articulaciones

La puntuación clínica final fue la puntuación acumulativa de las cuatro patas (puntuación máxima acumulada de artritis clínica 16 por animal) (Nishida *et al.* 2004). Se trazó una curva de puntuación clínica acumulativa para cada grupo, y se calculó el área bajo la curva. Los resultados se expresaron como la media ± SEM, y se realizó un análisis estadístico usando ANOVA unilateral seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente a los grupos de vehículos.

4.7.5. Resultados.

Cuando se sometió a este protocolo, Comp. 88 dosificado a 60 mg/kg p. o. b.i.d.. mostró una reducción estadísticamente significativa del área bajo la curva (AUC) de la puntuación clínica frente al grupo de vehículo.

4.8. Modelo terapéutico murino de dermatitis atópica inducida por la aplicación tópica de MC903.

4.8.1. Materiales.

La metilcelulosa al 0.5% (Cat. Nro. AX021233) se obtiene de VWR. MC903 (calcipotriol, Cat. Nro. 2700/50) se obtiene de Tocris Bioscience (Bristol, Reino Unido). ProSense® 680 (Cat # NEV10003) se obtiene de PerkinElmer (Massachusetts,

EE. UU.). RNA*later*® (Cat # AM7021) se obtiene de Ambion (California, EE. UU.).

4.8.2. Animales.

Se obtienen ratones BALB/cN (hembras, 18–20 g de peso corporal) o ratones CD1/Swiss (hembras, 24–26 g de peso corporal) de Janvier Labs (Le Genest–Saint–Isle, Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h. La temperatura se mantiene a 22 ± 2°C, los alimentos y el agua se proporcionan a voluntad.

4.8.3. Diseño del estudio.

El diseño del estudio está adaptado de Li M. *et al.* (Li *et al.* 2006). El primer día (D1), los ratones son anestesiados y rasurados alrededor de las dos orejas. A partir de D1, se aplican tópicamente 20 µl de EtOH o 2 nmol de MC903 (en 20 µl de EtOH) en cada oreja de los ratones hasta D9, D11 o D15 (excepto durante el fin de semana).

Desde D5, a los ratones se les dosifica compuesto de ensayo (15 o 30 mg/kg, p. o., b.i.d., en metilcelulosa al 0.5%) o dexametasona (5 mg/kg, p. o., q. d., en metilcelulosa al 0.5%), o con vehículo, hasta D10, D12 o D16.

4.8.4. Cuantificación de niveles de compuestos en plasma.

Las concentraciones plasmáticas de cada compuesto de prueba se determinan mediante un método LC–MS/MS en el que el espectrómetro de masas funciona en modo de electropulverización

positivo o negativo.

4.8.5. Determinación de parámetros farmacocinéticos.

Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Phoenix® WinNonlin® (Pharsight®, EE. UU.).

4.8.6. Evaluación de la enfermedad.

El grosor de cada oreja se mide inmediatamente antes de la primera aplicación de MC903 (valor inicial), tres veces por semana, y al sacrificio usando un medidor de grosor (Mitutoyo, Absolute Digimatic, Cat # 547-321).

El peso corporal se evalúa inmediatamente antes de la primera aplicación de EtOH (valor inicial), tres veces por semana y en el sacrificio.

En D8, D10 o D11, los ratones de todos los grupos reciben la sonda ProSense® 680 (0.8 nmol/10 g, i. p.). Al día siguiente (D9, D11 o D12), los ratones se anestesian. La infiltración de granulocitos se mide luego usando imágenes moleculares *in vivo* (sistema de imágenes Bruker In-Vivo Xtreme, longitud de onda de excitación: 630 nm, longitud de onda de emisión: 700 nm, tiempo de adquisición: 5 segundos).

En D10, D12 o D16, 2 h después de la última dosificación, los ratones se sacrifican, la sangre total se recoge en tubos recubiertos con EDTA, y el plasma se congela para mediciones adicionales (incluido el compuesto circulante).

Se recogen los pabellones auriculares de las orejas.

Una oreja se corta longitudinalmente en 2 mitades. La mitad se fija en amortiguador de formaldehído al 3.7% para histología; la otra, se sumerge en RNAlater® para evaluar la expresión génica.

Hay 8 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± SEM, y se realiza un análisis estadístico usando ANOVA unilateral seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente a los grupos de vehículos MC903 (ratones tratados con MC903 a los que se les administró solo el vehículo) para el grosor y el peso de la oreja, y/o el grupo de vehículo EtOH (ratones tratados con EtOH dosificados con vehículo solo), para el peso corporal.

4.8.7. Histología.

Después del sacrificio, se recogen las medias orejas y se fijan en formaldehído al 3.7% antes de incrustar en parafina. Las secciones de 4 µm de grosor se inmunotiñen por inmunohistoquímica con anticuerpo anti-CD3. Las áreas celulares inmunoteñidas de una sección completa por ratón se miden mediante análisis de imágenes (soporte lógico CaloPix, TRIBVN Healthcare, Francia). Los datos se expresan como media ± SEM, y el análisis estadístico se realiza usando ANOVA unilateral seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de vehículo MC903.

4.8.8. Análisis de la expresión génica.

Las orejas se retiran de la solución RNAlater® y se

colocan en Trizol® después de la ruptura con perlas de cerámica de 1.4 mm en un homogeneizador Bertin Instruments Precellys®. El ARN total se extrae luego usando un protocolo de fenol/cloroformo, y se purifica con un QIAcube usando un equipo RNeasy® 96 QIAcube® HT Kit (Qiagen, Cat # 74171). Se prepara ADNc, y se realiza una PCR cuantitativa con cebadores específicos de genes de Qiagen usando la tecnología SYBR Green en un sistema de PCR en tiempo real ViiA 7 (Applied Biosystems). Los niveles de expresión de cada gen de interés (GOI = IL4, IL5, IL13, TSLP, IL33, ST2, IL25, IL31, IFNγ , IL6, IL10, LCN2, S100A8 y S100A9) se calculan en relación con el nivel de expresión del gen *housekeeping* (HPRT, GAPDH y β-actina).

Todos los datos de la qPCR se expresan como media ± SEM de la cantidad relativa normalizada (NRQ) calculada de acuerdo con los siguientes pasos:

1- Calcular la media geométrica de NRQ para cada grupo de animales

$$\mathrm{NRQ_{muestra}} = \frac{2^{-\mathrm{Cq\ GOI}}}{\text{Media geométrica}(2^{-\mathrm{Cq\ hPRT}}, 2^{-\mathrm{Cq\ GADPH}}, 2^{-\mathrm{Cq\ \beta-actina}})}$$

2- Calcular NRQ magnificado en comparación con el grupo de vehículo MC903

$$\mathrm{NRQmagnificado} = \frac{\mathrm{NRQ_{muestra}}}{\text{Media geométrica } (\mathrm{NRQ_{muestras\ MC903\ grupo\ vehiculo}})}$$

La prueba estadística usada es el análisis de la variancia ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de vehículo EtOH y/o el grupo de vehículos MC903.

4.9. Choque endotóxico inducido por LPS de ratón.

La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una rápida liberación del factor de necrosis tumoral soluble (TNFα) en la periferia. Este modelo se utilizó para evaluar los posibles bloqueadores de la liberación de TNFα *in vivo*.

4.9.1. Materiales.

El lipopolisacárido (LPS) del serotipo O111: B4 de *Escherichia Coli* se obtuvo de Sigma Aldrich (Cat. Nro. L2630).

4.9.2. Animales.

Se obtuvieron ratones BALB/cAnNCrl (hembras, 18-20 g de peso corporal) de Charles River (Calco, Italia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22 ± 2°C, los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.9.3. Diseño del estudio.

Los ratones se dosificaron una vez por vía oral (p. o.) o subcutánea (s. c.) con el compuesto evaluado en el vehículo apropiado.

En la Tmax del compuesto, se inyectaron por vía intraperitoneal 100 µg de LPS (en H_2O) a los ratones. Se incluyó un grupo de control que comprendía la administración del vehículo sin un desafío de LPS.

Los ratones se sacrificaron 90 minutos después del desafío de LPS, y se recogió la sangre en tubos heparinizados. El plasma se obtuvo por centrifugación durante 15 min, 2000 xg a +4°C y se congeló a −80°C antes del análisis de citocinas.

4.9.4. Evaluación de la enfermedad.

El TNFα y la IL-10 se cuantificaron en plasma mediante equipos de detección AlphaLISA obtenidos de PerkinElmer (Massachusetts, EE. UU.), Nro. de Cat. AL505C y AL502C, respectivamente.

Las estadísticas se realizaron con el soporte lógico Prism 5.03 (GraphPad) usando un análisis de la variancia ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett frente al grupo de LPS.

Los compuestos activos se definieron como aquellos que muestran una disminución estadísticamente significativa en TNFα con o sin una inducción estadísticamente significativa de IL-10.

Puntuación	Definición
+	inhibición estadísticamente significativa de TNFα
	inducción estadísticamente significativa de IL-10
−	sin efecto sobre el nivel de TNFα
	sin efecto sobre el nivel de IL-10

Compuesto	dosis	TNFα	IL-10
6	3 mg/kg, *p. o.*	–	–
	10 mg/kg, *p. o.*	+	+
18	3 mg/kg, *p. o.*	–	–
	10 mg/kg, *p. o.*	–	–
86	3 mg/kg, *p. o.*	+	+
	10 mg/kg, *p. o.*	+	+
225	3 mg/kg, *p. o.*	+	+
	10 mg/kg, *p. o.*	+	+
88	3 mg/kg, *p. o.*	+	–
	10 mg/kg, *p. o.*	+	+
	30 mg/kg, *p. o.*	+	+
16	3 mg/kg, *p. o.*	–	–

4.10. Modelo de resistencia a múltiples fármacos–con ablación 1a (MDRa1) (ratones).

4.10.1. Principio del ensayo.

Los ratones deficientes en Abcb1a (***MDRa1***) desarrollan colitis espontánea que puede acelerarse por infección con *Helicobacter bilis*. Este modelo se usa para evaluar la capacidad de un compuesto para tratar o prevenir la colitis (Maxwell *et al.* 2015).

4.10.2. Materiales.

El PBS estéril (Gibco, Cat. Nro. 20012027) se obtuvo de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.); Brucella Agar (Cat # 211086) se obtuvo de Becton Dickinson (New Jersy, EE. UU.); la base de caldo Brucella (Cat. B3051-500 g) se

obtuvo de Sigma Aldrich (Missouri, EE. UU.). La sangre de oveja desfibrinada (Cat. Nro. SR0051) y Campygen (Cat. Nro. CN0025) se obtuvieron de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, EE. UU.). *H. bilis* ATCC 51360 se obtuvo de LGC Standards (Molsheim, Francia), y Combur testE (Cat # 11896857) se obtuvo de Roche Diagnostics (Basel, Suiza).

4.10.3. Animales.

Se obtuvieron ratones hembras MDR1a (FVB.129P2-Abcb1atm1Bor N7) de siete a nueve semanas de edad de Taconic (Rensselaer, NY, EE. UU.), y ratones hembras FVB de siete a nueve semanas de edad se obtuvieron de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22°C, y los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.10.4. Preparación de inóculo de H. bilis.

El vial congelado de *H. bilis* se descongeló, se colocó en caldo Brucella Broth y se incubó en sesgo de Brucella Agar con un contenido de 5% de sangre de oveja desfibrinada en microaerofilia a 37°C durante 4 a 5 días. En D1, justo antes de la administración, una parte del cultivo de *H. bilis* se diluyó en PBS para obtener 10^7 cfu/ratón, y una segunda parte se colocó en Brucella Broth fresco y se incubó como previamente durante 7 días. En D8, justo antes de la administración, se diluyó el cultivo de *H. bilis* en PBS para obtener 10^7 cfu/ratón.

4.10.5. Diseño del estudio.

Después de un período de aclimatación de 10 días, se determinó el índice de actividad de la enfermedad de cada ratón MDR1a para constituir grupos homogéneos con respecto a la puntuación DAI entre los grupos. Todos los ratones (10 ratones por grupo), excepto el grupo SHAM (simulado) (n = 10), fueron entonces administrados por vía oral con un inóculo de *H. bilis* (10^7 cfu/ratón), y el tratamiento se inició consecuentemente de acuerdo con el protocolo durante seis semanas. Siete días después del inicio del tratamiento, se realizó una segunda administración de *H. bilis*. Durante todo el período de tratamiento, el índice de actividad de la enfermedad se determinó dos veces por semana. Seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrificaron los ratones, se tomaron muestras de sangre, y se recogió el colon completo y se enjuagó con PBS estéril. Los colones recolectados se midieron y se pesaron para determinar la relación peso/longitud de colon, y el análisis histológico, la expresión génica, la medición del nivel de proteína y/o el análisis de inmunofenotipificación de FAC se realizaron en las muestras. Los resultados se expresaron como media ± SEM, y se realizó un análisis estadístico usando ANOVA unilateral seguido de la prueba post-hoc de Dunnett frente a los grupos de vehículo.

4.10.6. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI, conforme a sus siglas en inglés).

La puntuación DAI de cada ratón (suma de las puntuaciones para pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal) se controló durante todo el período de tratamiento, y se obtuvo una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	**Evolución de peso**	**Consistencia de las heces**	**Sangrado rectal ***
0 Puntos	Sin pérdida de peso (vs D1)	Heces bien moldeadas	
1 punto	1 a 5%	Heces semiblandas	
2 puntos	5 a 10%	Heces blandas que no se adhieren al ano	
3 puntos	10 a 20%	Heces semilíquidas que no se adhieren al ano	
4 Puntos	>20%	Heces líquidas que permanecen trabadas en el ano	

* Se depositó un pedacito de heces en un vial que contenía 1 ml de D-PBS y se homogeneizó, se depositó en una tira de prueba (Combur TestE), aparece un color de acuerdo con la intensidad de la sangre en las heces; se otorgó una puntuación de acuerdo con esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.11. Modelo de ratón de fibrosis inducida por radiación.

4.11.1. Reseña del estudio.

La neumonitis y la fibrosis pulmonar son las principales complicaciones inducidas por la radiación después de la radioterapia torácica, que es uno de los principales tratamientos para el cáncer de pulmón y de mama, los linfomas y el acondicionamiento del trasplante hematopoyético. El objetivo de este modelo fue evaluar el efecto de un compuesto de la invención en la fibrosis pulmonar inducida por la radiación en ratones (Favaudon *et al.* 2014), en particular, sobre la funcionalidad pulmonar (Flexivent) y el marcador de fibrosis (Colágeno I).

4.11.2. Animales.

Se mantuvieron ratones C57BL/6J hembras de 7 semanas (18–22 g) de Charles River (Écully, Francia), número de lote S1672, en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h a 22°C, con acceso *ad libitum* al agua corriente y a los alimentos.

4.11.3. Materiales.

Los compuestos de ensayo se disolvieron/suspendieron en un vehículo apropiado antes de usarlos, y se mantuvieron libres de luz, bajo agitación a temperatura ambiente.

Una parte alícuota de la formulación (~ 200 µl) se congeló a T0 (día de preparación), y todas las formulaciones se verificaron (diariamente) para detectar cualquier cambio en el aspecto.

El volumen de la dosis administrada fue de 10 ml/kg, y el volumen se adaptó siguiendo la media (peso corporal (PC)

del grupo) de la siguiente manera: 200 µl, si la media de PC <22.5 g, 250 µl, si la media de PC ≥ 22.5 g; 300 µl, si la media PC >27.5 g.

4.11.4. Procedimiento experimental in vivo.

En el día 1 de la semana 1, los animales se expusieron en el tórax a una dosis de irradiación de 17 Gray, bajo anestesia con isoflurano.

Al comienzo de la semana 18 después de la radiación (D1), los animales se asignaron al azar a 6 grupos de estudio (15 sujetos por grupo): 1) simulado (vehículo: metilcelulosa (MC) 0.5%), 2) enfermo (vehículo: metilcelulosa (MC) 0.5%), 3) control positivo (nintedanib dosificado a 60 mg/kg en Natrosol™ al 0.1%), y 4) 3 grupos compuesto de prueba (60 mg/kg en 0.5% de metilcelulosa (MC)), y dosificados p. o., b.i.d., hasta D23 (semana 21).

El peso corporal se registró una vez por semana, y en D23; Flexivent (Devos *et al.* 2017) realizó la medición de la función pulmonar bajo anestesia, para todos los grupos (6 mediciones exitosas por grupo) antes del sacrificio.

Se recogieron los pulmones y se fijaron en formaldehído al 4% durante 24 h antes de incrustar en parafina. Secciones de 4 µm de espesor se inmunotiñeron con anticuerpo anticolágeno I (LSBio, 2401 Fourth Avenue Suite 900, Seattle WA 98121, EE. UU., Número de catálogo LS-343921). Las secciones se desparafinaron y se procesaron por recuperación de antígeno

por calor, antes de la incubación durante una hora con el anticuerpo primario. El anticuerpo anticolágeno I fue detectado y amplificado por el equipo ImmPress (Vector Laboratories, 3, Accent Park, Bakewell Road, Orton Southgate, Peterborough, PE2 6XS, Reino Unido, número de catálogo MP-7401). Las secciones inmunoteñidas luego se escanearon (Nanozoomer, Hamamatsu), antes de la cuantificación mediante análisis de imágenes (soporte lógico CaloPix, TRIBVN Healthcare). Los datos se expresaron como porcentaje de área de colágeno I por área de tejido pulmonar.

Se promediaron los valores de todos los ratones del mismo grupo. Los datos se expresaron como media + sem y se compararon con un ANOVA unilateral en datos Log-transformados y una prueba post-hoc de Dunnett. Los niveles de significación se definieron como * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) o *** ($p < 0.001$) frente al grupo de control irradiado.

4.11.5. Resultados.

Cuando se sometió a este protocolo, Comp. 88 dosificado a 60 mg/kg p. o., b.i.d., mostró una reducción estadísticamente significativa de la extensión de ColI (colágeno I) frente al grupo de vehículo.

4.12. Bleomicina indujo fibrosis pulmonar en ratones.

4.12.1. Reseña del estudio.

El objetivo del estudio es probar la eficacia de un compuesto de ensayo en tres dosis diferentes en un modelo de

14 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.12.2. Animales.

Este estudio se lleva a cabo en ratones machos C527BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante por lo menos 5 días en un entorno mantenido a 22°C, a 55% de humedad relativa, con 15–20 cambios de aire por hora bajo ciclos de luz de 12 h. Los alimentos granulados para ratones y el agua se proporcionan a voluntad.

Por lo menos un día antes del comienzo del experimento, todos los animales se asignan aleatoriamente en grupos como se indica en la tabla a continuación.

Tabla X. Grupos de estudio

Grupos	**Pro-pósito**	**n**	**Dosis**	**Programa de tratamiento Días (Frecuencia)**	**Vía**	**Vehículo**
1 PBS+vehículo	control	15	–	D0–D14 (b.i.d.)	NA	NA
2 BLM+vehículo	control	15	–	D0–D14 (b.i.d.)	p. o.	PEG/MC
3 BLM+ pirfenidona	control	15	50 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p. o.	0.1% Natrosol™
4 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	1 mg/kg	D0–D14 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

Grupos	Pro-pósito	n	Dosis	Programa de tratamiento Días (Frecuencia)	Vía	Vehículo
5 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	3 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	10 mg/kg	D0-D14 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
7 BLM+ compuesto de ensayo satélite para PK	activo	10	10 mg/kg	D0-D7 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

4.12.3. Materiales.

El solvente para las soluciones de prueba se prepara agregando 0.5 g de hidroxietilcelulosa (Natrosol™) en 500 ml de destilado acuoso (0.1%) bajo agitación continua sin calentamiento durante 5 h en un agitador magnético.

A fin de preparar una solución para el desafío intranasal (i. n.), se descongelan y se diluyen en 330 µl de solución salina soluciones madre de 0.8 mg/ml de bleomicina (Cat # BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.).

Antes de la administración i. n., los ratones son anestesiados i. p.

La formulación de pirfenidona fresca se prepara diariamente en formulaciones de Natrosol™ al 0.1% hasta una concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, los animales se pesan, y la cantidad de pirfenidona administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales, correspondiente a 10 ml/kg de peso corporal, dos veces por día, p. o., con intervalos de 7.5 h entre dos administraciones.

Finalmente, las soluciones de compuesto de ensayo se preparan disolviendo la cantidad adecuada de tal compuesto de ensayo en PEG 400 (20% del volumen final), luego, MC 0.5% (80% del volumen final) para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0.3 mg/ml y 0.1 mg/ml, de modo de producir compuesto para una dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, los animales se pesan, y la cantidad administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales.

El volumen de aplicación de las dosis de ensayo corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de ensayo se administran p. o., dos veces por día, con un intervalo de 7.5 h entre dos administraciones.

4.12.4. Estudio.

Los animales se examinan clínicamente dos veces por día, y se registran los signos y parámetros clínicos. Los animales se pesan diariamente a partir de D0.

En el día 14, 2 h después de la dosificación con vehículo, pirfenidona o compuesto de ensayo, los ratones se

sacrifican.

Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo pulmonar derecho superior se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela instantáneamente de inmediato en nitrógeno líquido, y luego se somete a un análisis de expresión génica.

Todos los pulmones restantes se colocan en frascos marcados que contienen formalina amortiguada al 10% para una evaluación histopatológica adicional.

4.13. Modelo de ratones de 21 días con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina terapéutica.

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de un compuesto de ensayo en tres dosis diferentes en un modelo de 21 días de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

4.13.1. Animales.

Este estudio se realizó en ratones machos C57BL/6N, suministrados por Charles River (Calco, Italia), que se aclimatan durante por lo menos 5 días en un entorno mantenido a 22°C, a una humedad relativa del 55%, con 15 –20 cambios de aire por hora bajo ciclos de luz de 12 h. Los alimentos granualdos para ratones y agua se proporcionan a voluntad.

Por lo menos un día antes del comienzo del experimento, todos los animales se asignan al azar en grupos, como se indica en la tabla a continuación.

Tabla XI. Grupos de estudio

Grupos	Propósito	n	Dosis	Programa de tratamiento, Días (Frecuencia)	Vía	Vehículo
1 PBS+Vehículo	control	15	–	D7–D21 (b.i.d.)	NA	NA
2 BLM+Vehículo	control	15	–	D7–D21 (b.i.d.)	p. o.	PEG/MC
3 BLM+ Nintedanib	control	15	60 mg/kg	D7–D21 (q. d.)	p. o.	0.1% Natrosol™
4 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	1 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
5 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	3 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+ compuesto de ensayo	activo	15	10 mg/kg	D7–D21 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
BLM+ compuesto de ensayo satélite para PK	activo	10	10 mg/kg	D7–D14 (b.i.d.)	p. o.	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

4.13.2. Materiales.

El solvente para las soluciones de ensayo se prepara agregando 0.5 g de hidroxietilcelulosa (Natrosol™) en 500 ml de destilado acuoso (0.1%) bajo agitación continua sin calentamiento durante 5 h en un agitador magnético.

Para preparar una solución para el desafío intranasal (i. n.), se descongelan y diluyen 0.8 mg/ml de soluciones madre de bleomicina (Cat. Nro. BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., EE. UU.) en 330 µl de solución salina. Antes de la

administración i. n., los ratones se anestesian i. p.

La formulación de nintedanib fresca se prepara diariamente en formulaciones de Natrosol™ al 0.1% hasta una concentración final de 5 mg/ml. Antes de la dosificación, los animales se pesan, y la cantidad de nintedanib administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales, correspondiente a 10 ml/kg de peso corporal, una vez por día, p. o.

Finalmente, las soluciones de los compuestos de ensayo se preparan disolviendo la cantidad adecuada de tal compuesto de ensayo en PEG 400 (20% del volumen final), luego, MC 0.5% (80% del volumen final), para alcanzar concentraciones finales de 1 mg/ml, 0.3 mg/ml y 0.1 mg/ml, de modo de producir un compuesto para una dosis de 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg. Antes de la dosificación, los animales se pesan, y la cantidad administrada se ajusta de acuerdo con los pesos individuales.

El volumen de aplicación de las dosis de ensayo corresponde a 10 ml/kg de peso corporal, y los compuestos de prueba se administran p. o., dos veces por día, con un intervalo de 7.5 h entre dos administraciones.

4.13.3. Estudio.

Los animales se examinan clínicamente dos veces por día. Un listado de signos y parámetros clínicos se indican en la tabla de criterios de valoración humanos. Los animales se pesan diariamente a partir de D0.

En el día 21, 2 h después de la dosificación con

vehículo, nintedanib o compuesto de ensayo, los ratones se sacrifican.

Los pulmones se extirpan y se pesan individualmente. Para todos los grupos: todo el lóbulo pulmonar derecho superior se coloca en un tubo Precellys® que contiene perlas de sílice y se congela instantáneamente de inmediato en nitrógeno líquido y se somete a un análisis de expresión génica.

Todos los pulmones restantes se colocan en frascos marcados que contienen formalina amortiguada al 10% para una evaluación histopatológica adicional.

4.13.4. Análisis de muestras, procesamiento de datos y evaluación estadística.

Los datos de peso corporal y datos de peso pulmonar se procesan usando MS Excel. El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan usando el soporte lógico GraphPad Prism. ANOVA unilateral o la prueba de Mann–Whitney se emplean para los pesos pulmonares. Los ANOVA bilaterales se emplean para los cambios de peso corporal.

Las diferencias entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Para la evaluación histopatológica, los pulmones enteros (excepto el pulmón derecho superior muestreado) se embeben en parafina y se tiñen con tricromo de Mallory.

Los cambios histológicos pulmonares se evalúan usando la modificación de Matsuse de la puntuación de Ashcroft

(Ashcroft *et al.* 1988; Matsuse *et al.* 1999). El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan con el soporte lógico GraphPad Prism. Se emplea una prueba de Mann-Whitney.

Las diferencias entre los grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Puntuación de Ashcroft	**Definición**
1	Pulmones normales (sin fibrosis)
2	Espesamiento fibrótico mínimo de paredes alveolares o bronquiales (red de finas fibrillas de colágeno)
3	Moderado espesamiento fibrótico de paredes sin daño evidente de la arquitectura pulmonar
4	Fibrosis con daño de la estructura pulmonar (bandas fibrosas gruesas o masas fibrosas pequeñas, fibrillas de colágeno intraalveolares)
5	Grandes áreas fibrosas con severa distorsión de la estructura pulmonar

4.13.5. Análisis PK – Grupo 7.

4.13.5.1. Protocolo.

Los animales del grupo 7 (n = 10) se incluyen solo para el estudio PK y no están sujetos a puntuación de signos clínicos.

Estos animales se inducen con la enfermedad al

comienzo del tratamiento en el día 0 (D0) y se sacrifican secuencialmente en D7 a 1 h, 3 h, 6 h, 8 h, 24 h después de la primera administración del compuesto de ensayo.

Se recoge una muestra de sangre (50 µl) de la vena de la cola en tubos de anticoagulante de heparina Li para cada punto de tiempo, y se mantiene en hielo hasta la separación. Dentro de un máximo de 30 minutos después de la recolección, las muestras de sangre se centrifugan a 2000 × g durante 10 minutos a 4°C, y las muestras de plasma resultantes se dividen en alícuotas en tubos de polipropileno (1 × 25 µl). Las muestras se almacenan congeladas a −20°C hasta su análisis.

El tejido pulmonar se recoge en el sacrificio después de tomar muestras de sangre para cada animal, luego se pesa y se coloca en tubos de polipropileno antes de la congelación. Las muestras se almacenan congeladas a −80°C hasta su análisis.

4.13.5.2. Concentración plasmática y análisis farmacocinético.

Las concentraciones de plasma y pulmón se miden a través de LC–MS/MS. Las muestras se preparan para el análisis de LC–MS/MS a través de la precipitación de proteína. Las concentraciones plasmáticas medidas por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ, conforme a sus siglas en inglés) se informan como por debajo del límite de cuantificación (BLQ, conforme a sus siglas en inglés). Las concentraciones de compuesto de ensayo en plasma se expresan

en ng/ml. Se calculan las medias de concentraciones plasmáticas. Para el cálculo de la media, las concentraciones por debajo de LLOQ se establecen en cero. Por lo tanto, las medias de valores pueden ser BLQ. La desviación típica (SD), el error típico de la media (SE) y el coeficiente de variación (CV, %) se tabulan cuando por lo menos tres valores de concentración de plasma están por encima de LLOQ.

El análisis no compartimental de las concentraciones plasmáticas individuales se realiza usando Phoenix™ WinNonlin® 6.3 (Pharsight Corporation) para determinar, por lo menos, los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- concentración máxima en plasma, Cmax (µg/ml) con el tiempo correspondiente, tmax (h),

- área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta la última concentración cuantificable AUC_{0-t} o hasta 24 h AUC_{0-24h} (µg.h/ml) (si el compuesto es cuantificable hasta 24h después de la dosis), y/o hasta el infinito $AUC_{0-\infty}$, (µg.h/ml) se calcula de acuerdo con la regla trapezoidal lineal ascendente/log descendente. Se puede calcular AUC parcial si se considera necesario. Las concentraciones por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se establecen en cero. No se calcula AUC si hay menos de tres puntos de tiempo cuantificables. AUC0-∞ se considera si % AUCextra <20%,

- la semivida de eliminación terminal aparente, t1/2

(h) solo se informa si se usan tres o más puntos de tiempo, excluyendo tmax, para la regresión lineal, y si el R^2 ajustado>0.80,

– dosis Cmax y AUC normalizadas,

– se calculan las medias de parámetros farmacocinéticos. La desviación típica (SD) y el coeficiente de variación (CV, %) se tabulan si hay por lo menos tres valores disponibles.

4.14. Modelo de transferencia de células T (ratones).

4.14.1. Materiales.

DynaMag (Cat# 12321D y 123203D) se obtuvieron de Life Technologies Invitrogen (California, USA); DynabeadsFlowComp Mouse CD4+CD25–células treg (Cat# 11463D) se obtuvieron de Life Technologies Invitrogen (California, USA), suero bovino fetal (GIBCO), Cat# 10270–106; RPMI (Gibco) Cat# 32404–014 y D–PBS 1X sin $CaCl_2$, sin $MgCl_2$ (GIBCO), Cat# 14190–086 se obtuvieron de ThermoFisher Scientific (Massachusetts, USA). El amortiguador de lisis de eritrocitos (RBC) 10 X, Cat# BLE420301, se obtuvo de Ozyme (Montigny–le–Bretonneux, Francia). El tamiz celular (rejilla de 70 µm), Cat# 352350, se obtuvo de Corning (New York, USA). La albúmina sérica bovina (BSA), Cat# A9647–50 g y EDTA, Cat# EDS–100 g se obtuvieron de Sigma Aldrich (Missouri, USA), y Combur testE, Cat# 11896857, se obtuvo de Roche Diagnostics (Basel, Suiza).

4.14.2. Animales.

Se obtuvieron ratones hembra BALBc/N de cinco a siete semanas de edad y ratones hembra SCID de cinco a siete semanas de edad de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. La temperatura se mantuvo a 22°C, los alimentos y el agua se proporcionaron a voluntad.

4.14.3. Diseño del estudio.

Los efectos terapéuticos de los compuestos se evaluaron en el modelo de modelo de transferencia de células T de ratón (Lindebo Holm *et al.* 2012). Después de un período de aclimatación de 7 días, se sacrificaron los ratones BALBc/N, se retiraron los bazos, se homogeneizaron, se enjuagaron con D-PBS y se centrifugaron. Los pellets celulares se resuspendieron en amortiguador de aislamiento de lisis de RBC (D-PBS, EDTA, BSA, 1/1/1) y se centrifugaron, luego se resuspendieron en amortiguador de aislamiento y se procesaron siguiendo el protocolo del equipo Dynabeads, DynabeadsFlowComp células CD4+CD25-treg de ratón. Las células obtenidas se resuspendieron en RPMI, y se inyectaron 0.2 ml en ratones SCID mediante inyección intraperitoneal. El grupo simulado de ratones recibió RPMI solo.

Catorce días después de la inyección celular, se tomaron muestras de 100 µl de sangre en cada ratón en condiciones de anestesia para determinar el nivel de CD4.

Inicio del tratamiento, dos semanas después de la inyección celular según el nivel del índice de actividad de la enfermedad (DAI, conforme a sus siglas en inglés). El índice de actividad de la enfermedad se determinó dos veces por semana. Cuatro a seis semanas después del inicio del tratamiento, se sacrificaron los ratones, se tomaron muestras de sangre, y se extrajo el colon completo y se enjuagó con PBS estéril, se midió y se pesó para determinar la relación peso/longitud del colon. Los segmentos de colon se diseccionaron para el análisis histológico, la expresión génica, la medición del nivel de proteína, y/o se muestrearon por completo para la fenotipificación por FACs.

Había 12 ratones por grupo. Los resultados se expresaron como media ± SEM, y se realizó un análisis estadístico usando la prueba no paramétrica Kruskal–Wallis con la prueba de comparación múltiple de Dunn frente a los grupos de vehículo.

4.14.4. Determinación del índice de actividad de la enfermedad (DAI).

La puntuación DAI de cada ratón (suma de las puntuaciones para pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal) se controló durante todo el período de tratamiento, y se obtuvo una curva de progresión de la puntuación DAI.

DAI	Evolución de peso	Consistencia de las heces	Sangrado rectal*
0 Puntos	Sin pérdida de peso (frente a D1)	Heces bien moldeadas	
1 punto	1 a 5%	Heces semiblandas	
2 puntos	5 a 10%	Heces blandas que no se adhieren al ano	
3 puntos	10 a 20%	Heces semilíquidas que no se adhieren al ano	
4 Puntos	>20%	Heces líquidas que permanecen trabadas en el ano	

*Se depositó un pedacito de heces en un vial que contenía 1 ml de D-PBS y se homogeneizó, se depositó en una tira de prueba (Combur TestE), aparece un color según la intensidad de la sangre en las heces, y se otorgó una puntuación según esta intensidad, de 0 a 4 puntos.

4.14.5. Resultados.

Cuando se somete a este protocolo a 30 mg/kg p. o., b.i.d., el Comp. 88 ilustrativo tiene reducción significativa estadística del AUC de DAI frente al grupo de vehículo.

4.15. Desestabilización quirúrgica del modelo de artrosis de ratón en menisco medial (DMM).

El experimento evalúa el efecto de fármaco para la artrosis de modificación de la enfermedad (DMOAD, por sus siglas en inglés) mediante el tratamiento profiláctico de compuestos que inhiben la progresión de la enfermedad

estructural de la OA e idealmente también mejoran los síntomas y/o la función.

La cirugía DMM se realiza en las rodillas derechas de ratones C57BL/6 machos de 10 semanas de edad. Para el estudio profiláctico, el tratamiento sistémico (p. o.) comienza en el momento de la cirugía. Los ratones se sacrifican 8 semanas después de la cirugía, y otro grupo se sacrifica 12 semanas después de la cirugía. Las rodillas se recolectan para una evaluación histopatológica detallada (Glasson *et al.* 2007). Por lo tanto, el modelo de DMM captura de manera única la naturaleza crónica progresiva de la OA y la sensibilización asociada y las conductas relacionadas con el dolor. Las rodillas se recolectan para histología, siguiendo métodos estándares (Miller *et al.* 2016).

4.16. Modelo de ratón ovariectomizado (OVX).

El modelo OVX se usa ampliamente para investigar problemas relacionados con la pérdida ósea posmenopáusica, un factor de riesgo primario para la osteoporosis.

Una cohorte de ratones hembra C57Bl6 de 12 semanas de edad se somete a cirugía simulada, o a OVX. Los animales se mantienen durante un período de 8 semanas, tiempo durante el cual se establece la pérdida ósea hipogonadal. Luego, a las 20 semanas de edad (8 semanas después de la cirugía simulada u OVX), los ratones OVX se tratan una vez por día durante el transcurso de 4 semanas (Dempster *et al.* 2013).

Los siguientes criterios de valoración dirigidos al esqueleto se usan al finalizar el período de tratamiento de 4 semanas: µ-CT de fémur y vértebras L5 para evaluar la masa ósea y la microarquitectura.

OBSERVACIONES FINALES

Los expertos en la técnica apreciarán que las descripciones anteriores son de naturaleza ejemplar y explicativa, y pretenden ilustrar la invención y sus modalidades preferidas. A través de la experimentación rutinaria, el experto reconocerá modificaciones y variaciones evidentes que pueden efectuarse sin apartarse del espíritu de la invención. Todas tales modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas están destinadas a ser incluidas en ellas. Por lo tanto, la invención pretende definirse no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones, incluidas, sin limitación, las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta descripción, se incorporan aquí como referencia, como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia en el presente documento como si estuviera completamente expuesta.

Debe entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los

compuestos en los ensayos celulares y bioquímicos *in vitro*.

Por lo menos algunas de las denominaciones químicas del compuesto de la invención, tal como se dan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado de forma automática mediante el uso de un programa de soporte lógico de nomenclatura química disponible en el mercado, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem comercializada por OpenEye Scientific Software, Inc., y la herramienta Autonom Software, comercializada por MDL, Inc. En el caso en que la denominación química indicada y la estructura representada difieran, la estructura representada tendrá el control.

REFERENCIAS

Argilés JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 245–251.

Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J. Clin. Pathol.* **41**, 467–470.

Ashour Ahmed A *et al.* 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* **18**, 109–121.

Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.

Bush KA *et al.* 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* **46,** 802–805.

Charoenfuprasert S *et al.* 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* **30,** 3570–3584.

Clark K *et al.* 2012. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109,** 16986–16991.

Darling NJ *et al.* 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* **474,** 521–537.

Dempster DW *et al.* 2013. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **28,** 2–17.

Devos FC *et al.* 2017. Forced expiration measurements in mouse models of obstructive and restrictive lung diseases. *Respir. Res.* **18,** 123.

Favaudon V *et al.* 2014. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* **6,** 245ra93.

van der Fits L *et al.* 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* **182,** 5836–5845.

Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. 2007. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* **15,** 1061–1069.

Jou I-M *et al.* 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **52,** 339–344.

Katoh Y *et al.* 2004. Salt-inducible kinase (SIK) isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **217,** 109–112.

Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* **1,** 2512–2516.

Kumagai A *et al.* 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3′, 7-Trihydroxy-4′-Methoxyflavon (4′-O-Methylfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* **6.**

Li M *et al.* 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103,** 11736–11741.

Lin H-S *et al.* 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* **150,** 862–872.

Lindebo Holm T *et al.* 2012. Pharmacological Evaluation of the SCID T Cell Transfer Model of Colitis: As a Model of Crohn's Disease. *Int. J. Inflamm.* **2012,** 412178.

Liu JZ *et al.* 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* **45,** 670–675.

Matsuse T *et al.* 1999. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine model of bleomycin-induced lung injury. *Eur. Respir. J.* **13,** 71–77.

Maxwell JR *et al.* 2015. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* **43,** 739–750.

MD Biosciences Inc. 2008. Monoclonal Antibody Induced Arthritis: a shorter, more synchronized alternative to the classic CIA model. *BioTechniques* **44,** 279–280.

Miller RE *et al.* 2016. Therapeutic effects of an anti-ADAMTS-5 antibody on joint damage and mechanical allodynia in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **24,** 299–306.

Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. 2003. Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice. *Am. J. Pathol.* **163,** 1827–1837.

Nishida K *et al.* 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis*

Rheum. **50,** 3365–3376.

Nixon M *et al.* 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* **5,** 34–46.

Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti-inflammatory macrophages by inhibiting the salt-inducible kinases. *Biochem. J.* **465,** 271–279.

Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* **43,** 1219–1223.

Remington JP. 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture. in Gennaro AR, (Ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rizzo HL *et al.* 2011. IL-23–Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* **186,** 1495–1502.

Salvemini D *et al.* 2001. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* **44,** 2909–2921.

Sasaki T *et al.* 2011. SIK2 Is a Key Regulator for Neuronal Survival after Ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* **69,** 106–119.

Shelton DL *et al.* 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* **116,**

8–16.

Sherlock JP *et al.* 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. *Nat. Med.* **18,** 1069–1076.

Sims NA *et al.* 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **50,** 2338–2346.

Sina C *et al.* 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* **183,** 7514–7522.

Sundberg TB *et al.* 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111,** 12468–12473.

Walsmith J *et al.* 2004. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **31,** 23–29.

Wein MN *et al.* 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* **7,** 13176.

Wirtz S *et al.* 2007. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* **2,** 541–546.

Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.

Yao C *et al.* 2013. Prostaglandin E_2 promotes Th1

differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* **4**, 1685.

Yokogawa M *et al.* 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 694–706.

Yu J *et al.* 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* **32**, 151–157.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.